

Aus dem Institut für Medizinische Psychologie und Soziologie
(Direktor: Prof. Dr. med. Michael Siniatchkin)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Die Sensitivität für die sham-Stimulation als interindividueller Variabilitätsfaktor der
Effekte von tRNS und tACS**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Fakultät für Medizin
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Vorgelegt von
Viktoria Kortüm
geb. in Schwalmstadt

Kiel, 2018

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Siniatchkin

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dipl.-Psych. A. Prehn-Kristensen

Tag der mündlichen Prüfung: 26.08.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 10.07.2019

gez.: Prof. Dr. J.P. Kuhtz-Buschbeck

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	GRUNDLAGEN	2
2.1	Transkranielle elektrische Stimulation	2
2.1.1	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	3
2.1.2	Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)	4
2.1.3	Transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS)	6
2.2	Variabilität der Stimulationseffekte	7
3	FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN	11
4	METHODEN UND AUSWERTUNG	13
4.1	Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme	13
4.2	Rekrutierung	14
4.2.1	Bestimmung der Handpräferenz	14
4.3	Studiendesign	14
4.4	Messprotokoll	15
4.5	Messung der kortikalen Exzitabilität durch TMS	15
4.6	Durchführung der elektrischen Stimulation	17
4.7	Datenanalyse und Statistik	18
4.7.1	Gruppenbildung:	18
4.7.2	Auswertung der elektrophysiologischen Messungen	18
4.7.3	Auswertung der Stimulationsfragebögen	19
5	ERGEBNISSE	20
5.1	Gruppeneinteilung	20
5.2	Elektrophysiologische Messungen	21
5.2.1	Deskriptive Statistik	21
5.2.2	Inferenzstatistik	23
5.3	Nebeneffekte der Stimulation	35
6	DISKUSSION	37
6.1	Elektrophysiologische Messungen	37
6.2	Nebeneffekte der Stimulation	43
6.3	Klinische Relevanz	43
7	LIMITATIONEN UND WEITERER FORSCHUNGSBEDARF	45
8	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	46
9	SUMMARY AND PROSPECTIVE	47

10	LITERATURVERZEICHNIS	48
11	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	61
12	EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG	62
13	DANKSAGUNG	63
14	LEBENS LAUF	64
15	ABSTRACT	65
16	ANHANG	66
16.1	Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung	66
16.2	Information zur Studie	68
16.3	Fragebogen über die transkranielle Stromstimulation	73
16.4	Händigkeitsfragebogen	79

1 **Einleitung**

Die transkranielle Stromstimulation ist seit einigen Jahren wesentlicher Bestandteil der neurophysiologischen Forschung.¹ Als nicht verletzende, doch effektive Methode zur Beeinflussung der kortikospinalen Erregbarkeit und der Neuroplastizität, soll sie auch zunehmend zur klinischen Anwendung im neurologischen und psychiatrischen Bereich kommen.² Um dies zu ermöglichen ist ausreichende Kenntnis der Stimulationseffekte im Allgemeinen sowie am Individuum notwendig. In dieser Studie wird die interindividuelle Variabilität der Stimulationseffekte insbesondere im Hinblick auf die individuelle Reaktionsbereitschaft des Gehirns der an der Studie Teilnehmenden untersucht. Variabilität soll in der vorliegenden Studie anhand der Reaktion auf eine sham-Intervention untersucht werden. Unter der Annahme, dass die sham-Effekte interindividuell variieren,³ sollen diese den Stimulationseffekten der transkraniellen Wechselstromstimulation gegenübergestellt werden, um in Zukunft als möglicher Prädiktor der Stimulationseffekte zu dienen.

2 Grundlagen

Im Folgenden werden zunächst die Grundlagen zu den unterschiedlichen Stimulationsmethoden, den Variabilitätsfaktoren der Stimulationseffekte und zu der Neuroplastizität beschrieben.

2.1 Transkranielle elektrische Stimulation

Systematische Untersuchungen mittels elektrischer Stimulation fanden zunächst invasiv an Primaten⁴ und später intraoperativ an freigelegten Gehirnen neurochirurgischer Patient/-Innen statt.^{5,6} Penfield und Rasmussen konnten 1950 mittels ihrer Studien eine detaillierte funktionelle Kartierung des menschlichen Gehirns, Homunkulus genannt, darstellen. Diese Kartierung dient uns heute noch als Orientierung bei der transkraniellen Stimulation.

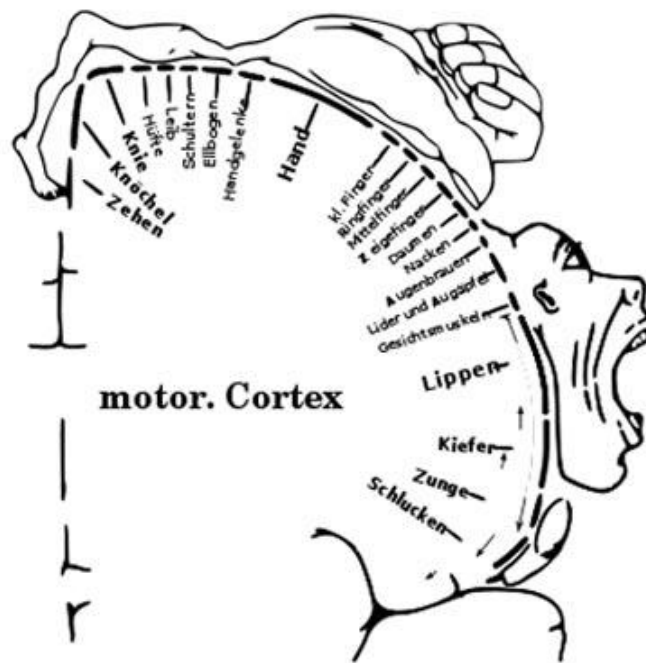


Abbildung 1: Motorischer Homunculus. Die Darstellung der Einteilung des motorischen Kortex dient zur Orientierung und Positionierung der Magnetspule. (Quelle: Penfield, W. & Rasmussen, T., 1950)⁵

Inzwischen gibt es einige Stimulationstechniken, die sogenannten "Nicht-invasiven-Hirnstimulationen" (NIBS) bzw. transkraniellen (lateinisch = "durch den Schädel") Stimulationen, bei welchen der Schädel, im Gegensatz zur "tiefen Hirnstimulation" (englisch: "deep brain stimulation" = DBS) nicht geöffnet wird. Obwohl man von dem Ausdruck "nicht-invasiv" zunehmend Abstand nimmt, gelten die NIBS als sichere und vergleichsweise nebenwirkungsarme Verfahren.⁷⁻⁹ Zu den transkraniellen elektrischen Stimulationsmethoden zählen die Stimulationen mit Gleichstrom – bisher am besten untersucht – sowie

Wechselstrom (tACS) und die Rauschstromstimulation (tRNS). Ihre Wirkungsweisen werden in zahlreichen Reviews dargestellt.^{1,10,11} Die transkraniellen elektrischen Stimulationen können dazu dienen, unterschiedliche Hirnleistungen zu verändern^{12–15} oder in der Therapie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen (z. B. Schlaganfall, Depression, Alkoholentzugssyndrom) zum Einsatz kommen.^{16–22} Im Folgenden sollen Funktionsweise und Verwendung einzelner Stimulationsarten dargestellt werden.

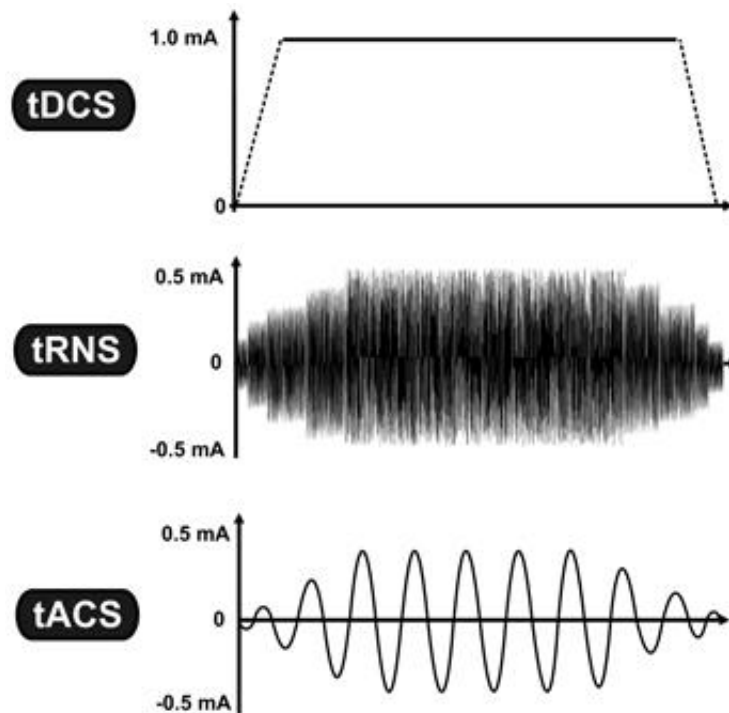


Abbildung 2: Transkranielle elektrische Stimulation. tDCS verwendet eine konstante, tRNS und tACS eine oszillierende Stromintensität. Die vertikale Achse entspricht der Stromintensität in Milliampere (mA), die horizontale Achse entspricht dem Zeitverlauf. (Quelle: Saiote, C. et al, 2013)²³

2.1.1 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Die Studienlage zu tDCS ist von allen tES wahrscheinlich die umfangreichste und soll hier beispielhaft angeführt werden, um die Einflussgrößen der Stimulationseffekte zu zeigen und um auf die Notwendigkeit weiterer Studien zu tACS und tDCS hinzuweisen.

2.1.1.1 Funktionsmechanismen

Gleichstrom ist physikalisch betrachtet elektrischer Strom, dessen Stärke und Richtung sich zeitlich nicht ändert. Die tDCS ist bereits seit den 1960er Jahren Gegenstand eingehender neurophysiologischer Forschungen und ist inzwischen gut untersucht.^{24–27} Der Strom wird hierbei ungeschwellig appliziert und kann deshalb nicht direkt Aktionspotentiale auslösen.²⁸ Allerdings beeinflusst er neuronale Populationen, indem deren Ruhemembranpotential in

Richtung De- oder Hyperpolarisation verschoben wird. Somit ergibt sich die erhöhte bzw. verringerte Wahrscheinlichkeit für ein Aktionspotential. Die Richtung der Polarisationsänderung ist dabei abhängig von der Polarität des Gleichstroms, welche als anodal (a-tDCS) oder kathodal (c-tDCS) bezeichnet wird.

2.1.1.2 Stimulationseffekte

Die Veränderungen der Exzitabilität können bis zu zwei Stunden nach einer 10-minütigen Applikation anhalten.^{28–30} So konnten bereits die exzitatorische Wirkung einer a-tDCS (1 mA, 10 min), sowie die inhibitorischen Effekte der c-tDCS (1 mA, 10 min) am motorischen Kortex (M1) im Vergleich zu sham gezeigt werden.³⁰ Mittlerweile findet die tDCS bereits Anwendung im therapeutischen Rahmen zur Behandlung von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen.^{30–32} Zur therapeutischen Nutzung anderer Stimulationsarten bedarf es jedoch noch einiger zukünftiger Studien.

2.1.2 Transkranielle Wechselstromstimulation (tACS)

2.1.2.1 Funktionsmechanismen

Physikalisch gesehen ist Wechselstrom definiert als elektrischer Strom, der seine Richtung regelmäßig ändert, sodass er im zeitlichen Mittel null ist, da sich die positiven und negativen Momentwerte ausgleichen. Definiert wird der, in dieser Studie verwendete, sinusoidale Wechselstrom durch Periode, Amplitude und Frequenz. Der maximale Stromfluss wird während eines Peaks des Wechselstroms erreicht und ändert die Polarität innerhalb der zwei Halbwellen. Die Richtung ändert sich also bei 180 Grad. Seit einigen Jahren werden diese physikalische Eigenschaft und eventuell nutzbare physiologische Wirkungen für den wissenschaftlichen und auch den klinischen Bereich untersucht.^{33,34} Nach aktuellen Erkenntnissen wirkt die tACS, anders als die tDCS, nicht durch die Polarisierung des Gewebes, sondern durch die Induktion einer rhythmischen Stimulation, welche wiederum die hirneigene oszillatorische Aktivität synchronisiert oder verstärkt.³⁵ In der Folge kommt es zur periodischen Modulation der Erregbarkeit, Modulation der “firing rate“ (englisch = „Feuerungsrate“) und Verschiebungen im Erregungs-/Hemmungsgleichgewicht.³⁶ Im Detail ist die Wirkungsweise allerdings noch nicht ausreichend geklärt. Angenommen werden resonanzähnliche Wirkungen auf die neuronalen Membranpotentiale und das neuronale Netzwerk.^{35,37} Nach dieser Erklärung käme es zu einer oszillatorischen Verschiebung des Membranpotentials vom Ruhepotential hin zu einer De- bzw. Hyperpolarisation.

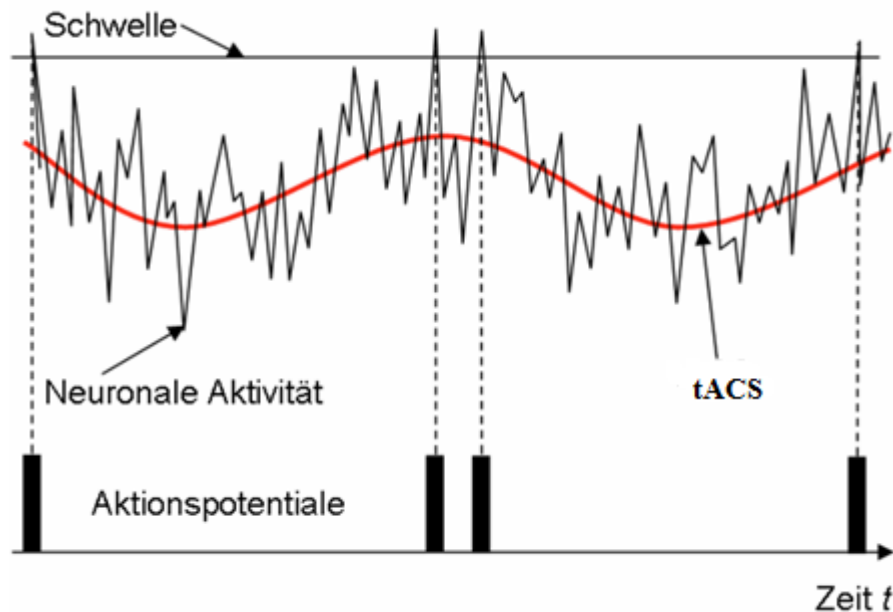


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Prinzips der stochastischen Resonanz. Der sinusoidale Wechselstrom (rote Linie) verläuft unterhalb der Erregungsschwelle zur Auslösung eines Aktionspotentials (Balken). Abhängig vom Verlauf der tACS kommt es zur Schwellenüberschreitung. Am Kurvenmaximum ist diese am wahrscheinlichsten. (Quelle: Hanngi et al, 2002³⁷; modifiziert durch Claudia Wach³⁸)

2.1.2.2 Stimulationseffekte

Die Studienlage zu tACS ist deutlich dünner als bei tDCS. Experimente mit tACS in verschiedenen Frequenzen (i. d. R. 1 mA, 10 min) bieten jedoch interessante Ergebnisse.³⁹ Während 140 Hz deutliche und robuste exzitatorische Effekte aufweist, die bis zu 60 Minuten nach der Stimulation anhalten⁴⁰, ist die Studienlage zu 20 Hz bislang noch widersprüchlich.³⁹ Einerseits wird 20 Hz ein hemmender Einfluss zugesprochen^{41,42}, andererseits zeigen andere Studien eher exzitatorische oder sogar ausbleibende Effekte.^{43,44} Typisch für die Wechselstromstimulation sind frequenzspezifische (insbesondere im beta- und gamma-Spektrum) Nebeneffekte wie z. B. Flimmersehen, was die Verblindung im Experiment erschwert.⁴⁵ Die Effekte der Stimulation werden in den bisherigen Studien i. d. R. mit sham als Referenz verglichen. In der vorliegenden Studie soll die Reaktion auf tACS in Abhängigkeit von der Reaktion auf sham dargestellt werden.

2.1.3 Transkranielle Rauschstromstimulation (tRNS)

2.1.3.1 Funktionsmechanismen

Die physikalische Funktion der Rauschstromstimulation folgt der Gaußschen Normalverteilung. Hier ist der Mittelwert aller Intensitätswerte definiert bei 0, während 99% aller Werte in einer Varianz von $\pm 0,5$ mA liegen. Als „weißes Rauschen“ treten alle Frequenzen (hier: 0,1 – 640 Hz) randomisiert in einer ähnlichen Amplitude auf. Die physiologische Wirkung der tRNS ist noch nicht abschließend geklärt. Man nimmt unterschiedliche physiologische Mechanismen an. tRNS scheint (ähnlich wie tACS⁴⁶) zum einen mit den hirneigenen Oszillationen und der neuronalen Aktivität zu interferieren, was die Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit zufolge hat. Das Rauschen selbst erhöht nach dieser Annahme – passend zum genannten Phänomen der stochastischen Resonanz^{37,47} – die schwachen neuronalen Signale, sodass es eher zu Aktionspotentialen kommt. Diese exzitatorischen Effekte beziehen sich am ehesten auf die hohen tRNS-Frequenzen.⁴⁸ Einer anderen Annahme zufolge werden durch tRNS Natriumkanäle aktiviert, was zu einer verstärkten Membrandepolarisation führt. Es kommt demnach durch eine hochfrequente Stimulation der unter-schwellig erregten Zellmembran zu einer Natrium-Gleichrichtung.⁴⁹ Bei fort-dauernder Stimulation werden die Na^+ -Kanäle wiederholt geöffnet, die Zellmembran wird weiter depolarisiert. Es folgt ein verstärkter Effekt von vorigen Depolarisationen, die eine Salve von Aktionspotentialen auslösen.⁵⁰ Eine Membrandepolarisation von über drei Minuten (z. B. durch tDCS oder tRNS) könnte, nach Annahmen von Terney und Kollegen, auch zu LTP-artigen Mechanismen (LTP, engl. „long-term-potential“ = Langzeit-Potenzierung) an den Synapsen stimulierter Neuronen führen.^{48,51} Sie rege demnach die Neuroplastizität an, was das Potential für langfristige Wirkungen birgt. Der Mechanismus der Neuroplastizität wird im nächsten Kapitel erläutert.

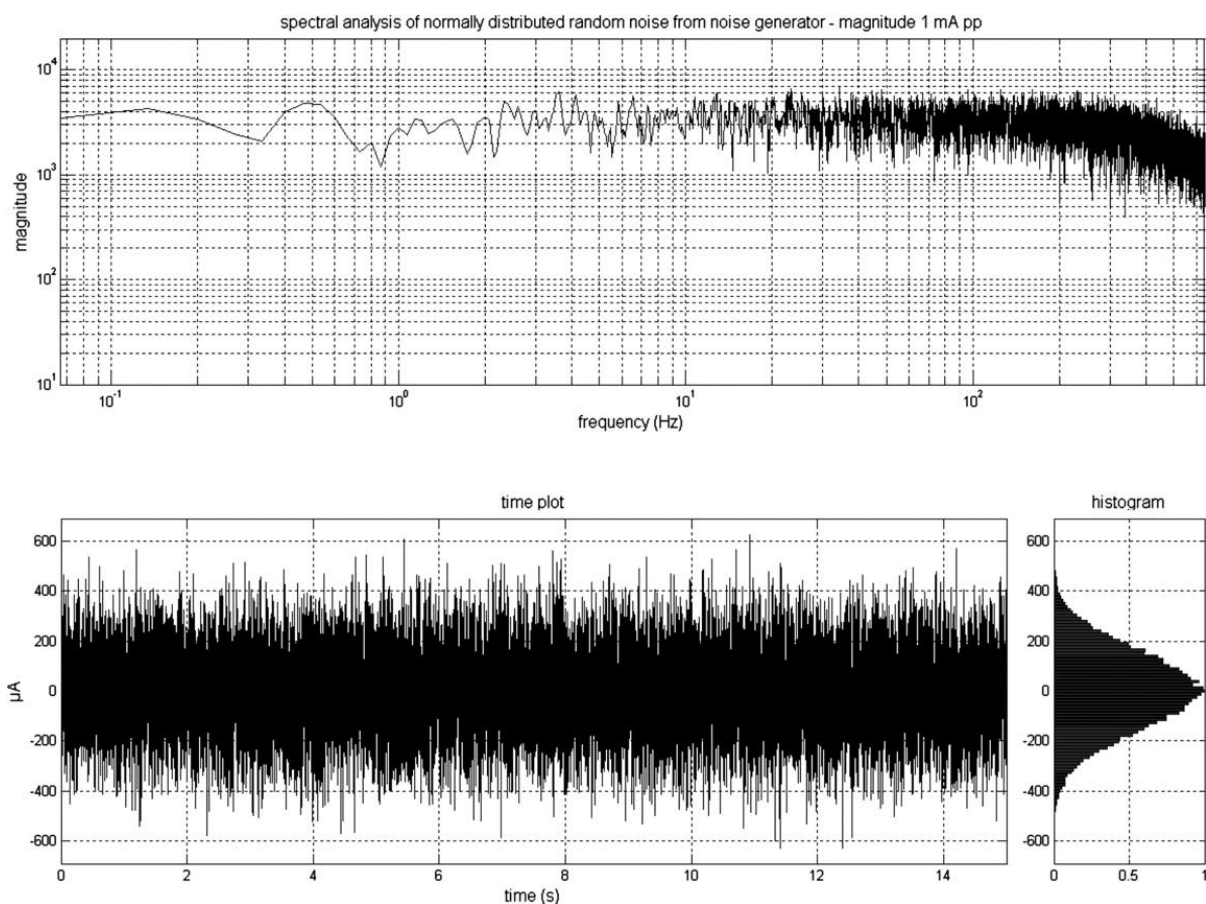


Abbildung 4: Output-Signal des DC-Stimulators im Modus „Rauschen“ (tRNS). Randomisierter Strom wird für jedes Sample generiert (1280 Samples/Sekunde). Es liegt eine Normalverteilung vor. Die Wahrscheinlichkeitsdichte folgt einer Glockenkurven-Funktion. Die Amplitude von 1 mA (peak to peak) bedeutet, dass 99% aller Amplitudenwerte zwischen $+500 \mu A$ und $-500 \mu A$ liegen. (Quelle: Terney, D. et al, 2008)⁴⁸

2.1.3.2 Stimulationseffekte

Die Rauschstromstimulation kann effektive Erregbarkeitsänderungen am motorischen Kortex auslösen.⁴⁸ Es gilt als einer der entscheidenden Vorteile der tRNS, dass die Stimulation von den Proband/-Innen nahezu unbemerkt bleibt⁴⁸ und sich somit besser als beispielsweise die niederfrequente tACS für verblindete klinische Studien eignet. Inzwischen konnte gezeigt werden, dass die full-spectrum tRNS im Vergleich zu sham exzitatorisch wirkt.^{48,52–54} tRNS-Effekte bei Teilnehmenden mit einer „von der Norm abweichenden“ Reaktion auf sham werden in dieser Studie untersucht.

2.2 Variabilität der Stimulationseffekte

Die Intra- und Intersubjekt-Variabilität in Stimulationsstudien rückt zunehmend in den Fokus der neurophysiologischen Forschung.^{3,55,56} Eindeutige Aussagen zu Wirkungsweisen

bestimmter elektrischer Stimulationstechniken lassen sich nicht treffen, eher werden ursprüngliche Annahmen vermehrt relativiert und in Abhängigkeit mit zahlreichen Faktoren gestellt.⁵⁷⁻⁶³ Äußere Faktoren, welche die Studienergebnisse beeinflussen können, sind das Studiendesign mitsamt der Stimulationsbedingungen (wie Elektrodengröße, -montage und Intensität^{54,64-68,69,70} sowie Frequenz und Dauer^{28,41,71-74}). Weitere Faktoren stellen der Zeitpunkt der Stimulation relativ zu einer Aufgabenstellung^{67,73} sowie die Messmethode TMS selbst⁷⁵ dar. Bezüglich der Auswertung von Studienergebnissen ist anzumerken, dass im Großteil der bisherigen Studien die Stimulationseffekte anhand von Mittelwertveränderungen einer Gruppe dargestellt wurden. In der vorliegenden Studie werden die Ergebnisse auf individueller Ebene verglichen, sodass Unterschiede in der Reaktion zwischen den an der Studie Teilnehmenden gezeigt werden. Neben den bereits genannten methodischen Faktoren, welche die intra- und interindividuelle Variabilität beeinflussen, bringen die einzelnen Studienteilnehmer/-Innen unterschiedliche Voraussetzungen mit. In der Regel wird eine Vorauswahl anhand leicht messbarer Faktoren getroffen, um die Proband/-Innenklientel einzugrenzen und vorab bekannte Variabilitätsfaktoren auszuschließen. Solche Faktoren sind z. B. Alter⁷⁶⁻⁷⁸, Geschlecht⁷⁹ und Händigkeit⁸⁰. In der Vorauswahl werden jedoch i. d. R. einige Faktoren nicht berücksichtigt, die die Ergebnisse ebenso beeinflussen können. Dazu zählen anatomische Gegebenheiten von Kopf und Gehirn, funktionelle Organisation und die Ausgangssituation des Gehirns, vom psychologischen Status, Level der Neurotransmitter und der Rezeptor-Sensitivität, Genetik, Entwicklung und Alterung und viele weitere Aspekte mehr. Diese Faktoren wurden insbesondere im Hinblick auf tDCS als starke Determinanten der Stimulationseffekte erforscht.^{3,53,55,56,81,82} Bei der genannten Vielzahl von Einflussfaktoren soll in dieser Studie besonderes Augenmerk auf die individuelle Ausgangssituation gelegt werden, die anhand der Sensitivität für die sham-Stimulation dargestellt werden soll. Des Weiteren soll in dieser Studie die Variabilität der Stimulationsergebnisse am Modell der Metaplastizität erklärt werden.

Baseline-Aktivität und Statusabhängigkeit der Stimulationseffekte

Der Ausgangsstatus des Gehirns wird häufig mit dem Begriff der baseline-(Re)Aktivität beschrieben. Dieser Begriff beinhaltet den aktuellen physiologischen Status sowie die Erregungsbereitschaft des Gehirns, die sich daraus ergibt.^{55,56,81,83} Sie zeichnet sich darum u. a. durch Erregungsschwellen aus,⁷⁵ definiert sich aber auch durch Alter, Geschlecht, Stimmung, Vigilanz, Aufmerksamkeit u. v. m.^{57,81,84} Die baseline-Aktivität steht nachweislich im engen Zusammenhang mit der Diversität externer Stimulationseffekte.^{57,81,85-88} Sie führt

dazu, dass die erwarteten Effekte ausbleiben oder sich sogar umkehren.⁸⁹ Es scheint zudem durchaus möglich, dass ein und die/-derselbe Person an einem Messzeitpunkt oder -tag Ergebnisse liefert, die an einem anderen ganz anders ausfallen.³ Es ist daher zwingend notwendig bisherige Ergebnisse transkranieller Stimulationsstudien insofern kritisch zu betrachten, als dass die Ergebnisse immer eine Momentaufnahme bzw. die Summe einzelner Momentaufnahmen physiologischer Status widerspiegeln.^{3,55} Dieses Erkenntnis wird insbesondere für die therapeutischen Nutzbarkeit von tES entscheidend. Einerseits stellt es die neurophysiologische Forschung vor neue Schwierigkeiten, andererseits besteht die Chance neuer patientenbezogener Therapieansätze.

Homöostatische Metaplastizität

Neuroplastizität beschreibt den fortwährenden Prozess, der auf Umstrukturierung kortikaler Areale und Netzwerke beruht. Sie ist eine Art selbstinduzierte strukturelle und funktionelle Reorganisation als Reaktion auf Erfahrungen und vermehrten oder verminderten Gebrauch von Hirnarealen („use it or lose it“).⁹⁰ Dies beinhaltet u. a. motorisches Training⁹¹, die repetitive (elektrische) Reizung bestimmter Hirnareale^{92,93} oder auch Schädigungen des zentralen Nervensystems ZNS mit Einschränkung der Funktion bestimmter Strukturen. Plastizität ermöglicht also das Lernen, mit neuen äußeren Gegebenheiten und physiologischen Anforderungen umzugehen, störende äußere Eindrücke zu filtern und in hohe und niedrige Bedeutung zu unterteilen. Die Prozesse der Plastizität sind daher nicht auf die Kindheit beschränkt, sondern auch im Erwachsenenalter aktiv.⁹⁴ Hierbei sind die molekulare wie auch die zellulären Prozesse von Bedeutung.⁹⁵ Plastizität findet auf der kortikalen und der synaptischen Ebene statt. Bei der zweiten wird dementsprechend von synaptischer Plastizität gesprochen.^{96–98} Sie beinhaltet Mechanismen, bei denen synaptische Verbindungen gefördert (Langzeitpotenzierung = LTP) oder gehemmt werden (Langzeitdepression = LTD). Damit es nicht zu unkontrolliertem Feuern (LTP) oder Ruhigstellung (LTD) und somit zu einer Instabilität der neuronalen Netzwerke kommt, sind regulatorische zelluläre Mechanismen notwendig, die der synaptischen Plastizität entgegenwirken. Diese Mechanismen modifizieren die Synapsen von zellulärer Seite aus. Man spricht hier von homöostatischer Metaplastizität („Plastizität der Plastizität“).^{99,100} Sie vervollständigt die synaptische Plastizität und stabilisiert somit die neuronale Aktivität.^{100–103} Wird nun das neuronale Gewebe extern stimuliert, so zeigen sich die Stimulationseffekte abhängig von den Vorgängen der Metaplastizität bzw der Voraktivierung des postsynaptischen Neurons.¹⁰² Stimulationseffekte könnten demnach mit der Voraktivierung variieren. Dieser Hypothese folgend, soll in dieser

Studie die Voraktivierung anhand der Reaktion auf sham (eine Art Placebo-Stimulation) dargestellt werden.

Durch zunehmendes Verständnis der neuronalen Vorgänge und der Neuroplastizität eröffnen sich neue Therapie- und Trainingsmethoden. So wird zum Beispiel bei hemiparetischen Patienten nach einem Schlaganfall bereits die forced-used Therapie angewandt, bei welcher der/die Patient/-in durch Ruhigstellung der gesunden Extremität gezwungenermaßen die paretische Extremität nutzt. Grundlage für den darauf folgenden Lernprozess ist die Neuroplastizität.¹⁰⁴

3 **Fragestellung und Hypothesen**

Das Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss der individuellen Sensitivität gegenüber einer sham-Stimulation auf die Stimulationseffekte von tRNS und tACS darzustellen. Die beschriebenen Studien zur Variabilität der Stimulationseffekte erfolgten bislang meist im Zusammenhang mit tDCS.⁵⁷ Die Studienlage zu der interindividuellen Variabilität im Zusammenhang mit tRNS und tACS ist sehr dünn. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass die kortikospinale Erregbarkeit die individuelle Reaktion auf alle tES beeinflussen^{55,58}, so wie auch in anderen Studien ein Zusammenhang zwischen der Proband/-Innen, die eine höhere Sensitivität für tDCS aufweisen, erhielten demnach robustere kortikale Antworten auf TMS^{102,105,106} und die Sensitivität für TMS korreliert stark mit der Wirksamkeit von tDCS.⁷⁵ Andererseits zeigten manche Studien keinen Zusammenhang zwischen der kortikalen Erregungsbereitschaft und den TES-Effekten.¹⁰⁷ Der Hypothese nach können Polarität und Stärke der aktivitätsabhängigen synaptischen Plastizität als eine Funktion der ausgehenden kortikalen Reaktionsbereitschaft betrachtet werden.^{93,103} Nach bisherigen Annahmen wirken sowohl tACS mit 140 Hz als auch tRNS exzitatorisch auf die kortikospinale Erregbarkeit (je 1 mA, 10 min über M1). Weit weniger erforscht und bislang unklarer ist die Wirkung der tACS mit 20 Hz.³⁹ Unserer Hypothese nach, gilt es in Hinsicht auf die transkranielle elektrische Stimulation verschiedene Reaktionstypen zu unterscheiden. Demnach hängen die Effekte der verum-Stimulation davon ab, wie individuell auf eine sham-Stimulation reagiert wird. Diese Reaktionsweise könnte man als einen von vielen Referenzwerten für die individuelle baseline-Aktivität betrachten (vgl. Kap. 3.2). Trotz vielversprechenden Studienergebnissen gilt es für die gezielte und kontrollierte Steigerung bzw. Hemmung der Erregbarkeit spezieller Hirnregionen eine Reihe von Einschränkungen zu beachten. Die sham-Stimulation ist die bisher etablierte Kontrollkondition in Stimulationsstudien. Um die Effektivität einer verum-Stimulation darzustellen, werden die induzierten neurophysiologischen Veränderungen anhand Vorher-Nachher-Effekte zwischen beiden Konditionen verglichen. Diese Studie soll darstellen, ob stimulationsinduzierte Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit von der individuellen Sensitivität gegenüber der sham-Stimulation abhängen. Anhand eines begleitenden Stimulationsfragebogens soll außerdem ermittelt werden, ob sich die Wahrnehmung von Nebeneffekten zwischen den Stimulationsarten bzw. zwischen den Untergruppen unterscheidet. Vor dem Hintergrund der dargelegten Literatur bezüglich Metaplastizität und Variabilität der Stimulationseffekte entstanden folgende neue Hypothesen:

H1: In der Gruppe, welche nach der sham-Stimulation keine Veränderung der MEP-Amplitude aufweist ("no change"-Gruppe), erwarten wir, dass 140 Hz sowie tRNS einen exzitatorischen und 20 Hz einen inhibitorischen Einfluss zeigen.

H2: In der Gruppe, welche nach der sham-Stimulation eine exzitatorische Veränderung der MEP-Amplitude aufweist ("increase"-Gruppe), erwarten wir, dass 140 Hz und tRNS keine oder eine inhibitorische Wirkung zeigen, während 20 Hz einen eindeutigen inhibitorischen Effekt hat.

H3: In der Gruppe, welche nach der sham-Stimulation eine inhibitorische Veränderung der MEP-Amplitude aufweist ("decrease"-Gruppe), erwarten wir, dass 140 Hz und tRNS deutlich exzitatorisch wirken, während 20 Hz keine oder ebenfalls exzitatorische Wirkung zeigt.

H4: Die Untergruppen weisen keine signifikanten Unterschiede in der Wahrnehmung von Nebeneffekten der Stimulation auf.

Um diese Hypothesen zu untersuchen, wurde ein Studiendesign entworfen, bei dem gesunde, erwachsene neurophysiologisch untersucht werden. Mit der TMS sollen die Veränderungen der motorischen Exzitabilität nach der elektrischen Stimulation gemessen werden.

4 **Methoden und Auswertung**

Die der Dissertation zugrundeliegende Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel gemäß §15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein am 28.04.2015 genehmigt (A104/15).

4.1 **Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme**

Für diese Studie wurden 30 körperlich und psychisch gesunde Erwachsene (20 männlich, 10 weiblich) mit der Voraussetzung zur Entscheidungsfähigkeit, einem IQ > 90, im Alter von 18 bis 30 Jahren ($23,97 \pm 2,98$ [Mittelwert \pm Standardabweichung]) rekrutiert. Der Gesundheitsstatus der Teilnehmenden wurde abgefragt. Analog zu den Voraussetzungen zur Teilnahme waren die Ausschlusskriterien insbesondere Epilepsie bzw. ein epileptischer Anfall in der Vorgeschichte.¹⁰⁸ Weitere Ausschlusskriterien waren Schwangerschaft, internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen sowie ein verminderter Intelligenzquotient (IQ < 90). Ebenso sollten Träger von implantierten elektronischen Geräten, wie Herzschrittmacher oder Metallimplantate im Kopfbereich (z. B. Cochlea-Implantat) nicht an einer TMS-Untersuchung teilnehmen, da es ähnlich wie bei der Magnetresonanztomographie zu Funktionsstörungen oder Zerstörung der Geräte durch das schnell wechselnde Magnetfeld kommen kann.¹⁰⁹

Einschluss:

- Alter: 18-30
- Rechtshänder
- Entscheidungsfähigkeit

Ausschluss:

- Internistische oder neurologische Erkrankungen
- IQ < 90
- Epilepsie, epileptische Anfälle
- Metallimplantate des Kopfes
- Herzerkrankungen, Schrittmacher, Defibrillatoren
- Schwangerschaft
- Fehlende Einwilligung des Teilnehmenden beziehungsweise der Eltern

4.2 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Proband/-Innen erfolgte durch Ausschreibungen in der Zeitung, in sozialen Netzwerken und Pinnwänden der Universität zu Kiel. Als Anreiz zur Studienteilnahme erhielt man pro Sitzung einen Kinogutschein.

4.2.1 Bestimmung der Handpräferenz

Alle Studienteilnehmer/-Innen waren Rechtshänder entsprechend der Richtlinien des Edinburgh-Händigkeitstests.¹¹⁰ Der Fragebogen zeigt die Händigkeit, indem abgefragt wird, welche Tätigkeiten (z. B. schreiben, werfen) er mit rechts oder links durchführt. Gibt er eine starke Präferenz für eine Seite an, so wird dies als ++ in der jeweiligen Spalte angegeben, wird die Aufgabe mit beiden Händen gleichermaßen ausgeführt, wird lediglich ein + eingetragen. In der Auswertung werden alle + in eine Zahlenreihe von -2 (++ in der Spalte für die linke Hand) über 0 (keine Präferenz) bis zu 2 (für ++ in der Spalte für die rechte Hand) übertragen. Die Zahlen werden addiert und durch die maximal mögliche Punktzahl (2x Anzahl der Items) geteilt. Danach erfolgt die Multiplikation mit 100. Man erhält so einen Index zwischen -100 und +100. Ein Index $>+50$ gilt als Rechtshändigkeit, <-50 als Linkshändigkeit. Liegt der Index zwischen +50 und -50 wird von einer Beidhändigkeit ausgegangen. In der vorliegenden Studie wurden lediglich Rechtshänder eingeschlossen, da zumindest im Falle von a-tDCS die abgeschwächte Wirkung der Stimulation gezeigt wurde^{111,112} und dieser Variabilitätsfaktor hier von vornherein ausgeschlossen werden soll.

4.3 Studiendesign

Die Proband/-Innen erschienen zu vier Sitzungen à 1,5 bis 2,5 Stunden im Abstand von mindestens sieben Tagen. Die schriftlichen Informationen zum Ziel und Ablauf der Studie wurden im Vorfeld ausgehändigt. Zur ersten Sitzung fanden sich die Teilnehmenden direkt im Labor ein, wo zunächst nochmals eine ausführliche mündliche Aufklärung über die Risiken, die Überprüfung der Teilnahmebedingungen, sowie eine kurze Vorführung der Stimulationsgeräte stattfanden. Außerdem bestand die Möglichkeit offene Fragen zu klären. Danach wurden die Einverständniserklärungen unterschrieben, von denen der Versuchsleiter und der/die Proband/-In je eine Fassung erhielten.

In jeder Sitzung wurde die elektrische Stimulation mit je einer Art (sham, 140 Hz, 20 Hz und tRNS) durchgeführt. Zur Kontrolle der Stimulationseffekte wurden jeweils vor, 30 Minuten und 60 Minuten nach der elektrischen Stimulation mit TMS definierte Parameter gemessen.

4.4 Messprotokoll

Als erstes wurden die Proband/-Innen in eine entspannte halb-liegende Position gebracht (Liege mit klappbarer Rückenlehne). Die rechte Hand wurde auf ein weiches Kissen abgelegt. Für das EMG wurden Silberchlorid-Oberflächenelektroden über dem Muskelbauch des M. interosseus dorsalis I (FDI1) als „aktive“ und an dem dazugehörigen Muskelansatz als „inaktive Elektrode“ angebracht. Des Weiteren wurde eine Erdungselektrode am distalen rechten Unterarm angelegt. Zur Überprüfung der Erregbarkeit wurden Messprotokolle für Einzel-Puls-TMS verwendet. Dies dient dazu, verschiedene Parameter der intrakortikalen und kortikospinalen Erregbarkeit zu messen. Hierzu zählen die Erregungsschwellen für ein motorisch evoziertes Potential mit einer Amplitude von 1 mV (S_{1mV}) sowie die Erregungsschwelle des ruhenden Muskels (RMT) und des aktivierten Muskels (AMT). Dieses Messprotokoll wurde zu vier verschiedenen Zeitpunkten vor (Baseline), sowie 0 min, 30 min und 60 min nach der transkraniellen Stimulation (sham, tRNS, tACS mit 140 Hz und 20 Hz) durchgeführt.

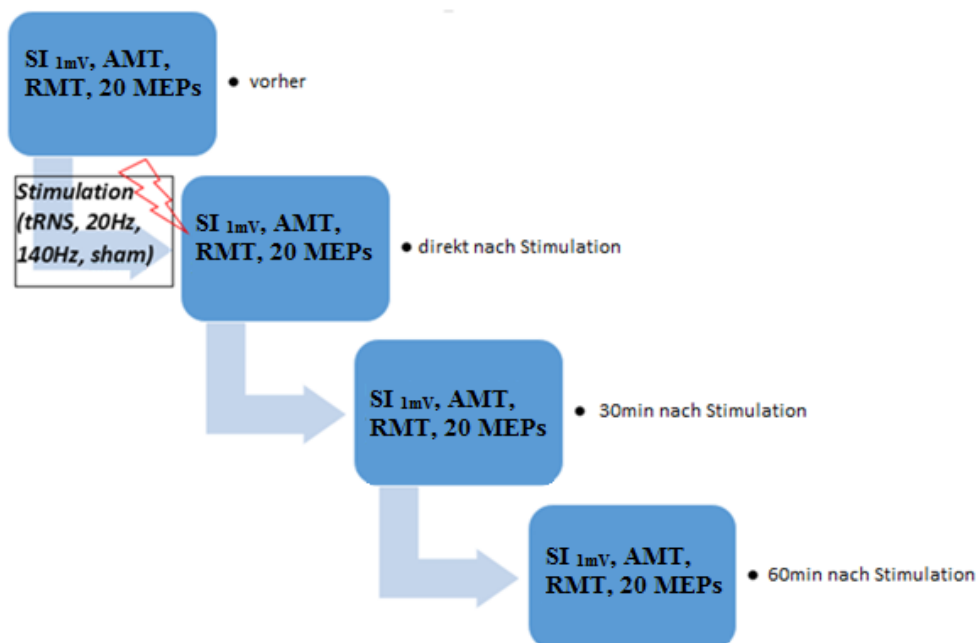


Abbildung 5: Messprotokoll (eigene Darstellung)

4.5 Messung der kortikalen Exzitabilität durch TMS

Die transkranielle Magnetstimulation wurde durch den Magstim 200 Mono Pulse (The Magstim Company Limited) mithilfe einer achtförmigen Magnetspule (Durchmesser der Spule: 17 cm, Durchmesser jedes Flügels: 9 cm; Dicke der Spule: 5 cm) durchgeführt, welche

Pulse in biphasischer Wellenform erzeugt. Die Spule wurde während der Stimulation über dem linken Motorischen Kortex tangential zum Schädel gehalten. Die Halterung der Spule zeigte postero-lateral mit 45° zur Sagittallinie des Schädels der Versuchsperson. Die exakte Stimulationsstelle über dem linken motorischen Areal wurde je individuell bestimmt, um möglichst maximale Reaktionen am ersten rechten FDI1 auszulösen. Diese Stelle wurde am Kopf des Proband/-Innen mit einem Hautstift markiert, damit der Versuchsleiter diese Position während der gesamten Messung hindurch halten konnte. Die benötigte Stärke des TMS-Impuls ergab sich aus der motorischen Antwort, aufgezeichnet als EMG des FDI1 und wurde als Prozent der Höchstleistung des Geräts angegeben. Mit den ermittelten Reizstärken lässt sich auf die Erregungsschwellen des motorischen Kortex schließen (1 mV-Schwelle, RMT und AMT). Als 1 mV-Schwelle gilt die niedrigste Intensität, welche bei 20 TMS-Pulsen im Mittel eine MEP-Amplitude von 500 μ V-1,5 mV (peak-to-peak) erzeugt. Die RMT ist definiert als die minimale Stimulusintensität, bei der drei von sechs applizierten TMS-Stimuli im entspannten Zielmuskel eine motorische Reaktion mit einer MEP-peak-to-peak-Amplitude von mindestens 50 μ V ausgelöst werden kann.^{113,114} Für die AMT wird analog verfahren, wobei jedoch der Zielmuskel vorgespannt ist. Sie liegt etwa um 5-20 % unter der motorischen Ruheschwelle und erzeugt eine MEP-Amplitude von mindesten 200 μ V. Aufgenommen wurde das durch die TMS-Spule erzeugte motorisch evozierte Potential über das Programm „Signal 2.15“. Anhand der Aufzeichnung konnte die absolute Relaxation, sowie ein konstantes Niveau der Muskelkontraktion überwacht werden.

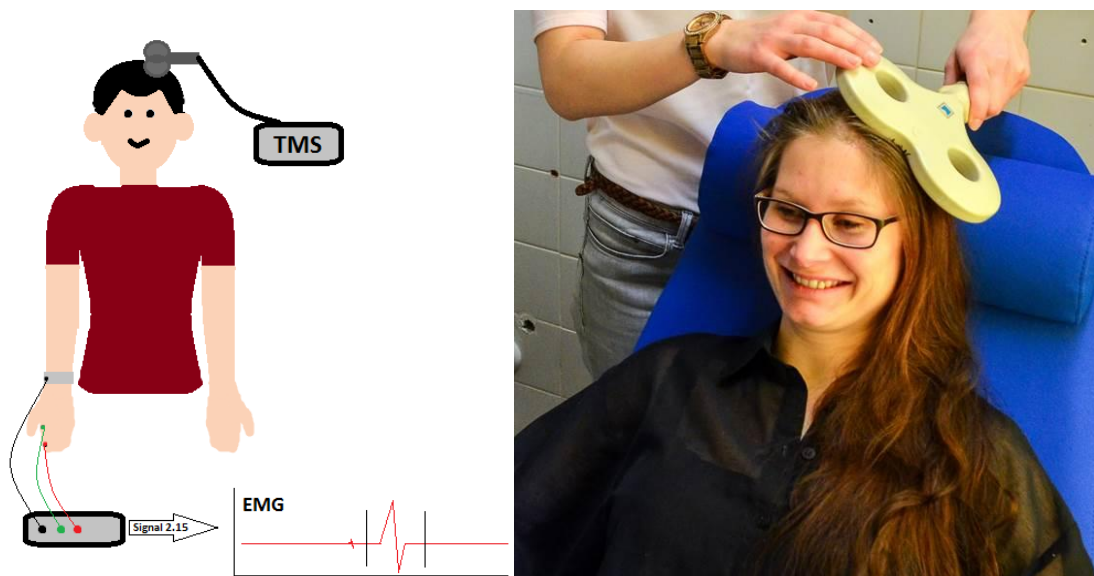


Abbildung 6: Links: Aufbau der TMS-Messung (eigene Darstellung); Rechts: Positionierung der TMS-Spule (mit frdl. Genehmigung von Frau Dr. V. Moliadze und Frau S. Peter)

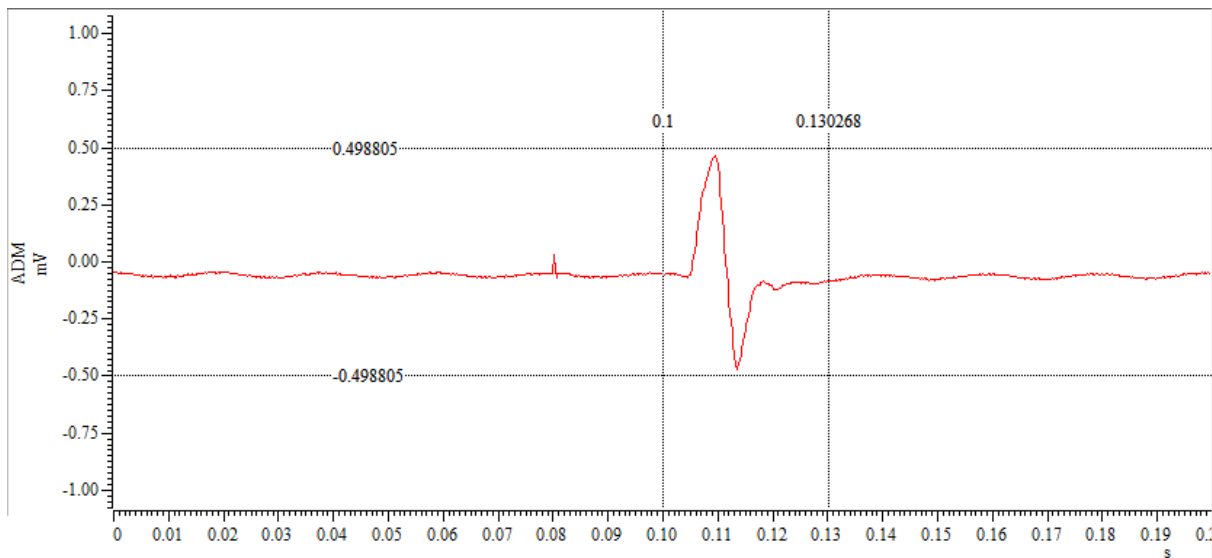


Abbildung 7: 1 mV-MEP (eigene Darstellung)

4.6 Durchführung der elektrischen Stimulation

Pro Sitzung erfolgte die Stimulation in einer bestimmten Kondition (20 Hz tACS, 140 Hz tACS, tRNS oder sham). Die verwendeten Stimulationselektroden in den Maßen $5 \times 7 \text{ cm}^2$ des DC-Stimulators (NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) wurden mit in Natriumchloridlösung getränkten Schwämmen auf der Kopfhaut platziert. Eine Stimulationselektrode wurde über dem Areal von M1, welches den FDI1-Muskel repräsentiert, die Referenzelektrode über der rechten Orbita platziert. Befestigt wurden die Elektroden mit Gummibändern. Durch die Feuchtigkeit und den Druck auf die Stimmulationsstelle wurde die Impedanz stets unter $10 \text{ k}\Omega$ gehalten. Um Beeinflussungen auf Seiten der Proband/-Innen oder des Versuchsleiters zu vermeiden, fand die Stimulation doppelt-verblindet und in Ruhe statt. Hierzu wurde ein weiterer unabhängiger Versuchsleiter eingeschaltet. Die Stimulation (sinusoidale Wellenform, mit DC-onset, ohne DC-offset) erfolgte kontrolliert für 10 Minuten. Bei der sham-Stimulation wurde nach 30-sekündiger verum-Stimulation das Gerät ausgeschaltet. Mit der Stromintensität von 1 mA ergab sich eine Stromdichte von etwa $28,0 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ über der Kopfhaut. Nach jeder Stimulation wurden die Teilnehmenden mithilfe eines Fragebogen¹¹⁵ bezüglich eventueller Nebeneffekte befragt.

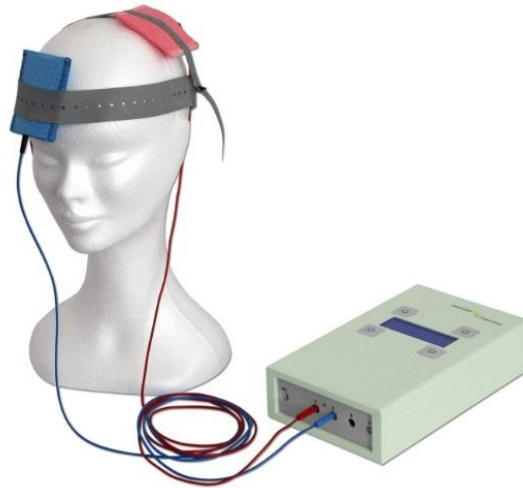


Abbildung 8: Stimulationsgerät (Quelle: <http://www.neuroconn.de>)

4.7 Datenanalyse und Statistik

4.7.1 Gruppenbildung:

Die Gruppenaufteilung erfolgte je nach Reaktion (keine Veränderung, Bahnung, Hemmung) auf die Sham-Stimulation mit dem einseitigen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben ($p < 0,05$). Hierfür wurde die mittlere MEP-Amplitude der drei poststimulativen Zeitpunkte zusammen mit der mittleren MEP-Amplitude vor der Stimulation verglichen. Es ergaben sich somit die drei Gruppen „no change“ (= keine signifikante Änderung), „increase“ (= signifikant erhöhte mittlere Amplitude) und „decrease“ (= signifikant verminderte mittlere Amplitude).

4.7.2 Auswertung der elektrophysiologischen Messungen

Das aufgezeichnete EMG wurde zunächst deskriptiv ausgewertet. Hierzu diente das Programm „NuCursor“. Aus den Einzelwerten wurden pro Messung (20 MEPs) ein Mittelwert sowie die Standardabweichung ermittelt. Hierbei konnten außerdem Werte entfernt werden, die durch artifizielle Muskelkontraktionen ausgelöst wurden. Die MEPs wurden jeweils an der Basis-Amplitude relativiert, so dass die Ausprägung der Hemmung (< 1) oder Bahnung (> 1) dargestellt werden konnte. Die Verblindung des Versuchsleiters wurde nach der Datensammlung aufgehoben. Die MEPs der 30 Probanden wurden zu den einzelnen Zeitpunkten und den vier verschiedenen Konditionen gemittelt. Da die Daten normalverteilt waren (Kolmogorov-Smirnoff-Test) und homogene Varianzen aufwiesen (F-Test), wurde die parametrische Statistik (ANOVA) mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Für jede Gruppe wurde eine ANOVA für wiederholte Messungen durchgeführt. Hierbei wurden

der Intrasubjekt-Faktor Messzeitpunkt (4 Komponenten: baseline (= vor der Stimulation), 0 min, 30 min und 60 min n. Stim.), der Intersubjekt-Faktor (2 Komponenten: verum-Stimulation vs. sham-Stimulation) und die abhängige Variable MEP-Amplitude verwendet. Bei signifikantem Haupteffekt der STIMULATION oder der Interaktion von MESSZEITPUNKT und STIMULATION, wurden post-hoc-Vergleiche mit dem Student's t-Test durchgeführt (abhängige Stichproben, zweiseitig, $p < 0,05$). Der post-hoc-Test für multiple Vergleiche wurde nicht korrigiert, in Anlehnung an technisch ähnlich durchgeführte Arbeiten anderer Forschungsgruppen.^{116–118}

4.7.3 Auswertung der Stimulationsfragebögen

Das Auftreten und die Intensität eventueller Nebeneffekte wurde anhand eines Fragebogens¹¹⁵ erfasst und für jede Untergruppe sowie zu allen Stimulationsarten gemittelt (Mittelwert \pm SD). Die im Fragebogen enthaltenen Items entsprachen den Nebeneffekten (u. a. Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Flimmersehen), zu denen je das Auftreten anhand des binären Systems (1=ja, 0=nein) und die Intensität durch die numerische Analogskala (NAS; 1=sehr schwach bis 5=sehr stark) kodiert wurden. Weil die Werte nicht normalverteilt waren (nach dem Kolmogoroff-Smirnoff-Test), wurden sowohl Auftreten als auch Intensität zwischen den Konditionen mittels Kruskal-Wallis-Test verglichen ($p < 0,05$).

5 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen und der Fragebögen dargestellt.

5.1 Gruppeneinteilung

Für die Gruppeneinteilung anhand der Reaktion auf die sham-Stimulation erfolgte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Daraus ergaben sich die Subgruppen “No change” (n=13), sowie “Increase” (n=10) und “Decrease” (n=7) mit je signifikanter Veränderung der MEP-Amplitude ex-post verglichen mit vor der sham-Stimulation (siehe Abbildung 9).

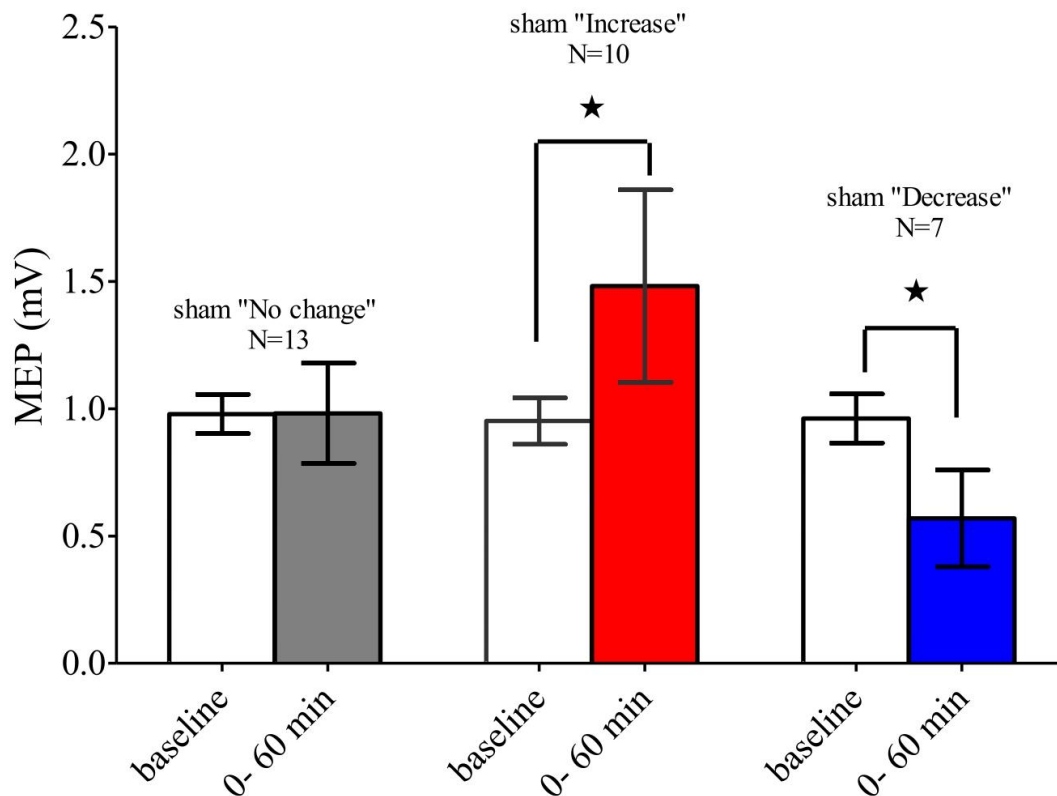


Abbildung 9: Gruppeneinteilung in Abhängigkeit von der Reaktion auf die sham-Stimulation. Es ergeben sich “no change”- (n=13), sowie “increase”- (n=10) und “decrease”- (n=7) Proband/-Innen mit je signifikanter Veränderung der MEP-Amplitude nach der sham- Stimulation im Vergleich zur baseline. Die Grafik zeigt die mittlere Amplitude der MEPs und deren Standardabweichung (senkrechte Balken) zum Zeitpunkt vor der Stimulation (baseline) bis zu 60 Minuten nach der Stimulation. Die Sternchen markieren die Zeitpunkte nach der Stimulation mit signifikant unterschiedlichen MEP-Amplituden.

5.2 Elektrophysiologische Messungen

5.2.1 Deskriptive Statistik

sham

Die mittleren baseline-MEP-Amplituden waren im Falle von Sham $0,98 \pm 0,08$ mV in der „no change“-Gruppe, $0,95 \pm 0,09$ mV in der „increase“-Gruppe und $0,96 \pm 0,1$ mV in der „decrease“-Gruppe.

tRNS

Die mittleren baseline-MEP-Amplituden waren im Falle von tRNS $0,97 \pm 0,08$ mV für die „no change“-Gruppe, $0,95 \pm 0,1$ mV in der „increase“-Gruppe und $1,01 \pm 0,1$ mV in der „decrease“-Gruppe.

140 Hz

Die mittleren baseline-MEP-Amplituden waren im Falle von 140Hz $0,96 \pm 0,12$ mV für die „no change“-Gruppe $1,0 \pm 0,06$ mV in der „increase“-Gruppe und $0,99 \pm 0,09$ mV in der „decrease“-Gruppe.

20 Hz

Die mittleren baseline-MEP-Amplituden waren im Falle von 20Hz $1,01 \pm 0,1$ mV für die „no change“-Gruppe $0,98 \pm 0,09$ mV in der „increase“-Gruppe und $0,97 \pm 0,09$ mV in der „decrease“-Gruppe.

Die baseline-Werte unterschieden sich weder zwischen Stimulationsmethoden noch Gruppen ($p < 0.05$).

Für Details siehe Abbildung 9 und Tabelle 1.

Sitzung	Proband/-Innen			SI _{1mV} (%)* ±SD	RMT(%)* ±SD	AMT(%)* ±SD	Baseline (MEP- Amplitude [mV])
	n	Geschlecht	Alter±SD				
„no change“-Gruppe							
sham	13	4F/9M	25,2±3,5	54,7±11,2	46,23±9,5	38,6±8,7	0,98±0,08
tRNS				57,3±12,3	48,8±10,3	39,0±9,5	0,97±0,08
140Hz				55,7±12,3	47±10,5	37,3±9,3	0,96±0,12
20Hz				50,9±13,4	47,9±11,6	39,2±9,8	1,01±0,1
“increase“-Gruppe							
sham	10	4F/6M	23,2±2	59,6±9,0	49,8±5,4	42,9±6,6	0,95±0,09
tRNS				57,8±11,4	49,2±9,2	43±8,5	0,95±0,1
140Hz				57,7±8,4	49,3±6,6	41,8±6,4	1,0±0,06
20Hz				56,9±7,8	47,8±5,5	41,8±3,9	0,98±0,09
“decrease“-Gruppe							
sham	7	2F/5M	22,7±2,6	56,3±8,9	50,7±4,5	43,3±8,01	0,96±0,1
tRNS				56,6±7,5	49,9±7,3	42±7,8	1,01±0,1
140Hz				54,4±3,9	47,7±8,9	39,7±7,8	0,99±0,09
20Hz				55,9±6,9	49,9±7,5	40,7±7,0	0,97±0,09

Tabelle 1: Deskriptive Statistik: Erregungsschwellen und MEP-Amplituden vor und nach sham- und verum Stimulationen. Die Tabelle zeigt die Zusammenstellung der Gruppen (Anzahl, Geschlecht und Alter der Proband/-Innen) sowie die durchschnittlichen Erregungsschwellen SI_{1mV} , RMT und AMT (*Angabe in % des maximalen TMS-outputs). Außerdem werden die durchschnittlichen Baseline-MEP-Amplituden zu den verschiedenen Stimulationsarten dargestellt. Die Angabe erfolgt je als Mittelwert und Standardabweichung.

5.2.2 Inferenzstatistik

Die parametrische Statistik (ANOVA) wurde mit einem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Dargestellt werden die Auswertung der Messergebnisse in den einzelnen Untergruppen „no change“, „increase“ und „decrease“.

5.2.2.1 „no change“- Gruppe (Hypothese 1)

Die ANOVA ergab für die „no change“-Gruppe folgende Ergebnisse.

tRNS

Die wiederholte ANOVA ergab signifikante Haupteffekte von STIMULATION ($F_{1,12}=13,81$; $p=0,003$) und MESSZEITPUNKT ($F_{3,36}=5,74$; $p=0,003$). Die Interaktion von STIMULATION und MESSZEITPUNKT war ebenfalls signifikant ($F_{3,36}=4,53$; $p=0,009$). Mit dem post-hoc-Test zeigten sich signifikante Änderungen der MEP-Amplitude nach tRNS im Vergleich zur sham-Stimulation zu allen Zeitpunkten nach der Stimulation, sowie im Vergleich zur entsprechenden baseline-Amplitude (ebenfalls zu allen Zeitpunkten nach der Stimulation). Siehe dazu auch Tabelle 1 und Abbildung 10.

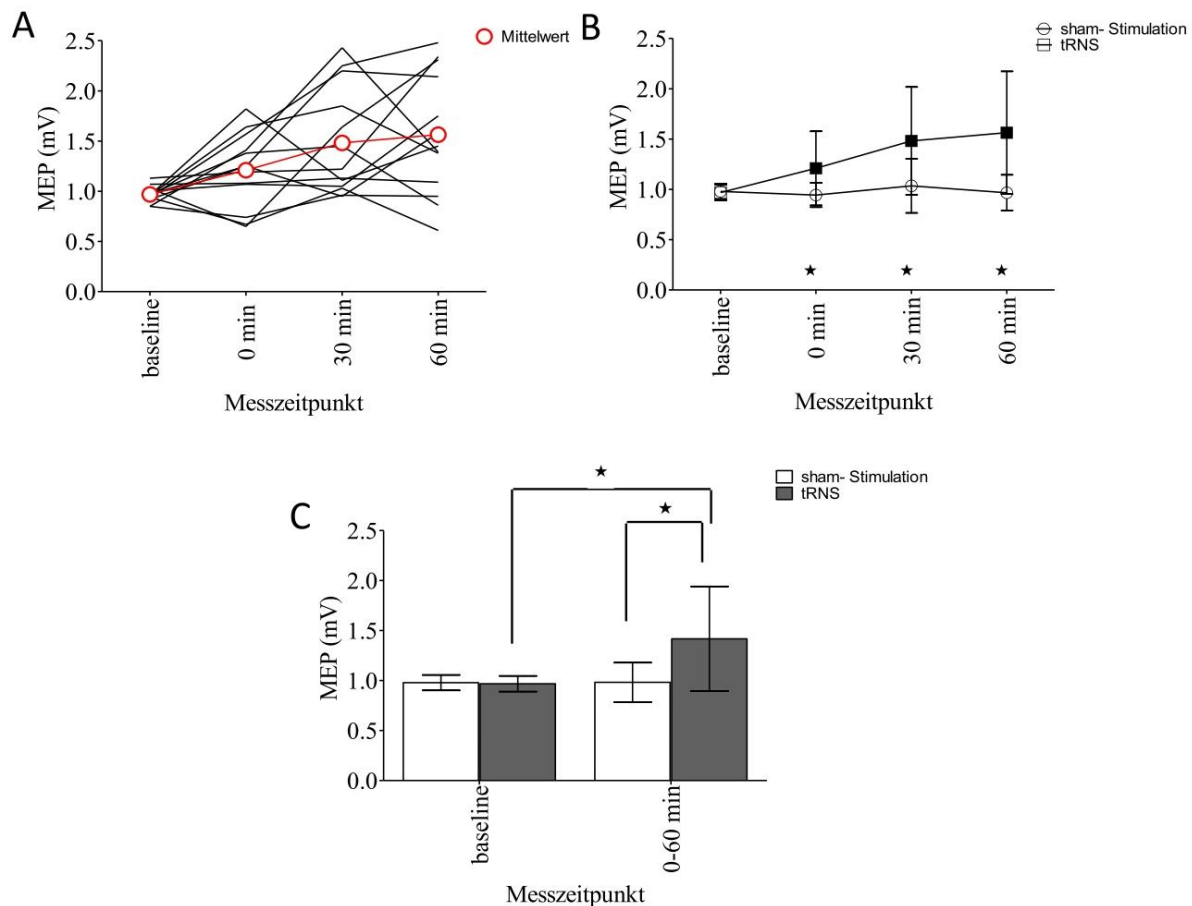


Abbildung 10: Effekte der tRNS in der “no change”-Gruppe (n=13). (A) stellt die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude aller Proband/-Innen dar. (B) zeigt die mittlere Amplitude der MEPs und deren Standardabweichung (senkrechte Balken) vor Stimulation (baseline) bis 60 Minuten nach Stimulation. Die gefüllten Symbole stellen signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude im Vergleich zur baseline dar ($p < 0,05$). Die Sternchen markieren die Zeitpunkte nach der Stimulation mit signifikant unterschiedlichen MEP-Amplituden. Es ergeben sich signifikante Änderungen der MEP-Amplitude nach tRNS im Vergleich zur sham-Stimulation zu den Zeitpunkten 0, 30 und 60 Minuten nach Stimulation ($p < 0,05$). Im Vergleich zur entsprechenden baseline-Amplitude zeigt sich zu allen Zeitpunkten nach Stimulation eine signifikante Veränderung der Amplitude ($p < 0,05$). (C) zeigt den mittleren Wert der Daten von (B), um den durch tRNS erzeugten Summeneffekt auf die kortikale Erregbarkeit zu veranschaulichen.

140 Hz

Die wiederholte ANOVA ergab signifikante Haupteffekte von STIMULATION ($F_{1,12}=12,22$; $p=0,004$) und MESSZEITPUNKT ($F_{3,36}=5,11$; $p=0,005$). Die Interaktion von STIMULATION und MESSZEITPUNKT war ebenfalls signifikant ($F_{3,36}=4,77$; $p=0,007$). Der post-hoc-Test zeigte signifikante Erhöhungen der MEP-Amplitude nach 140 Hz im Vergleich zur sham-Stimulation sowie zur eigenen baseline zu allen Zeitpunkten nach der Stimulation ($p < 0,05$). Siehe dazu auch Tabelle 1 und Abbildung 11.

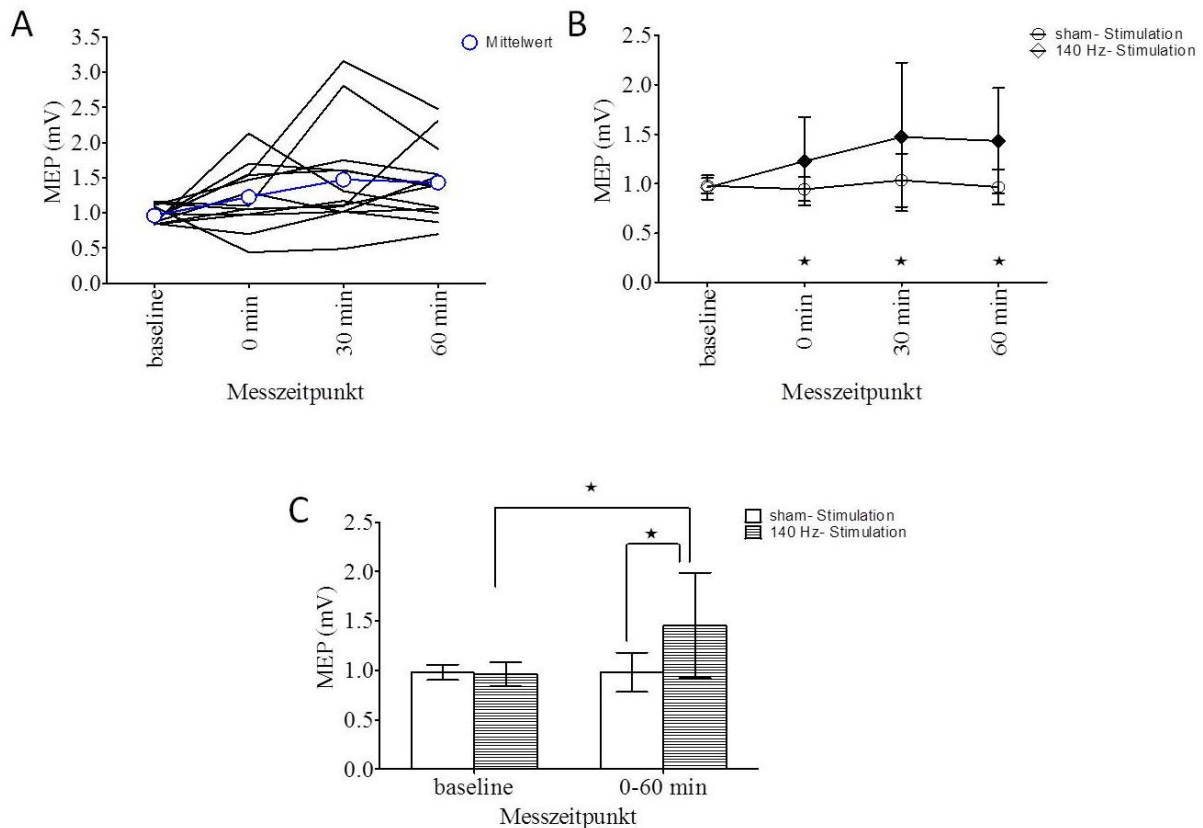


Abbildung 11: Effekte der tACS mit 140 Hz in der “no change”-Gruppe (n=13). (A) Stellt die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude aller Proband/-Innen dar. (B) zeigt die mittlere Amplitude der MEPs und deren Standardabweichung (senkrechte Balken) vor Stimulation (baseline) bis 60 Minuten nach Stimulation. Die gefüllten Symbole stellen signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude im Vergleich zur baseline dar ($p < 0,05$). Die Sternchen markieren die Zeitpunkte nach der Stimulation mit signifikant unterschiedlichen MEP-Amplituden. Es ergeben sich signifikante Erhöhungen der MEP-Amplitude nach der Stimulation mit 140 Hz im Vergleich zur sham-Stimulation sowie zur eigenen baseline zu allen Zeitpunkten ($p < 0,05$). (C) zeigt den mittleren Wert der Daten von (B), um den durch die Stimulation mit 140 Hz erzeugten Summeneffekt auf die kortikale Erregbarkeit zu veranschaulichen.

20 Hz

Die wiederholte ANOVA ergab keine signifikanten Effekte von STIMULATION ($F_{1,12}=0,595$; $p=0,455$) und MESSZEITPUNKT ($F_{3,36}=1,1982$; $p=0,325$). Die Interaktion von STIMULATION und MESSZEITPUNKT war ebenfalls nicht signifikant ($F_{3,36}=0,78$, $p=0,516$). Siehe dazu auch Tabelle 1 und Abbildung 12.

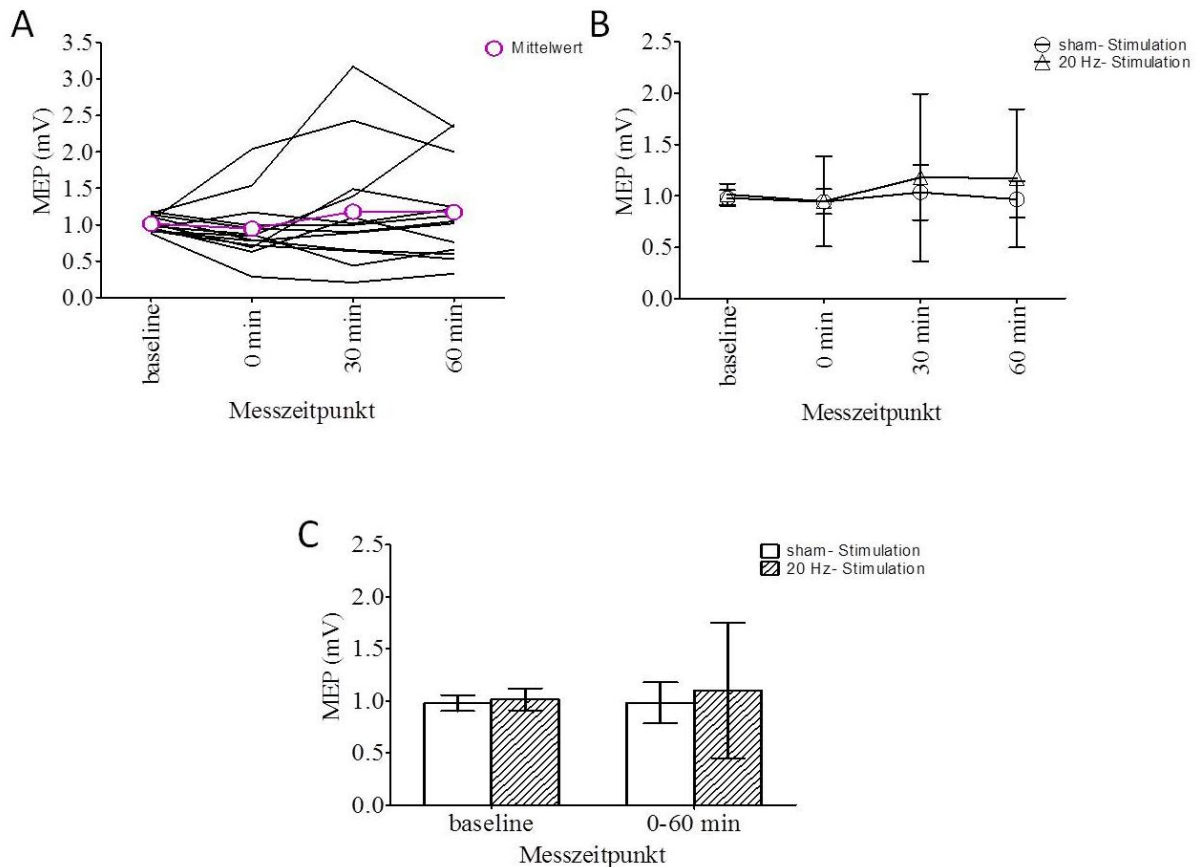


Abbildung 12: Effekte der tACS mit 20 Hz in der „no change“-Gruppe (n=13). (A) stellt die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude aller Proband/-Innen dar. (B) zeigt die mittlere Amplitude der MEPs und deren Standardabweichung (senkrechte Balken) vor Stimulation (baseline) bis 60 Minuten nach Stimulation. Die gefüllten Symbole stellen signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude im Vergleich zur baseline dar ($p < 0,05$). Die Sternchen markieren die Zeitpunkte nach der Stimulation mit signifikant unterschiedlichen MEP-Amplituden, jedoch zeigen sich keine signifikanten Veränderungen nach der Stimulation mit 20 Hz im Vergleich zur sham-Stimulation. (C) zeigt den mittleren Wert der Daten von (B), um den durch die Stimulation mit 20 Hz erzeugten Summeneffekt auf die kortikale Erregbarkeit zu veranschaulichen.

5.2.2.2 „increase“-Gruppe (Hypothese 2)

Die ANOVA ergab für die „increase“-Gruppe folgende Ergebnisse.

tRNS

Die wiederholte ANOVA ergab signifikante Haupteffekte von STIMULATION ($F_{1,9}=23,6$; $p=0,001$) und MESSZEITPUNKT ($F_{3,27}=3,72$; $p=0,023$). Die Interaktion zwischen STIMULATION und MESSZEITPUNKT war ebenfalls signifikant ($F_{3,27}=5,58$; $p=0,004$). Der post-hoc-Test zeigte zu allen Zeitpunkten nach der sham-Stimulation eine signifikante Änderung der Amplitude im Vergleich zur baseline. Außerdem bestanden zu allen

Zeitpunkten nach der Stimulation signifikante Unterschiede zwischen den MEP-Amplituden nach sham im Vergleich zu tRNS ($p < 0,05$). Siehe dazu auch Tabelle 1 und Abbildung 13.

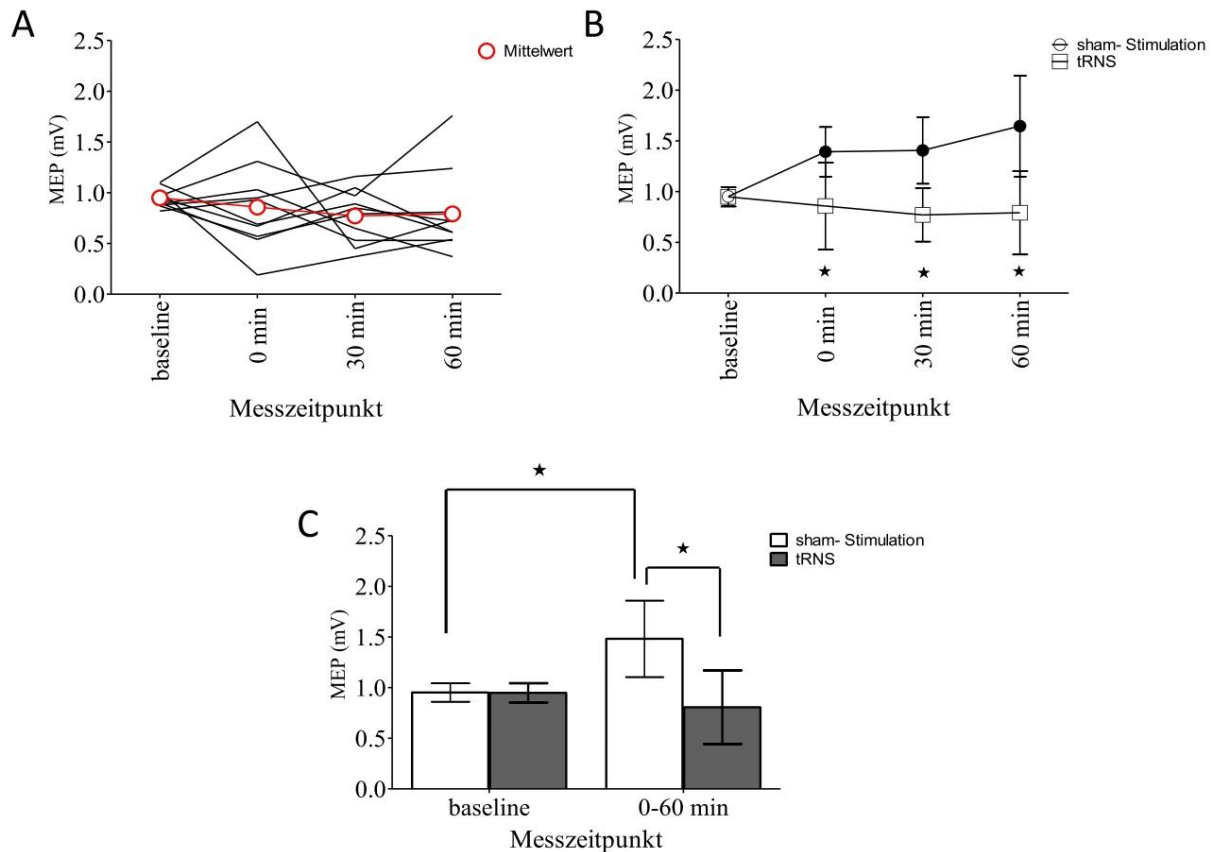


Abbildung 13: Effekte der tRNS in der "increase"-Gruppe (n=10). (A) stellt die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude aller Proband/-Innen dar. (B) zeigt die mittlere Amplitude der MEPs und deren Standardabweichung (senkrechte Balken) vor Stimulation (baseline) bis 60 Minuten nach Stimulation. Die gefüllten Symbole stellen signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude im Vergleich zur baseline dar ($p < 0,05$). Die Sternchen markieren die Zeitpunkte nach der Stimulation mit signifikant unterschiedlichen MEP-Amplituden. Zu allen Zeitpunkten nach verum-Stimulation besteht eine signifikante Änderung der Amplitude im Vergleich zur baseline ($p < 0,05$). Außerdem bestehen zu allen Zeitpunkten nach der Stimulation signifikante Unterschiede zwischen den MEP-Amplituden nach sham im Vergleich zu tRNS ($p < 0,05$). (C) zeigt den mittleren Wert der Daten von (B), um den durch tRNS erzeugten Summeneffekt auf die kortikale Erregbarkeit zu veranschaulichen.

140 Hz

Die wiederholte ANOVA ergab keinen signifikanten Effekt von STIMULATION ($F_{1,9}=3,04$; $p=0,1$), aber einen signifikanten Effekt von MESSZEITPUNKT ($F_{3,27}=7,3$; $p=0,001$). Die

Interaktion von STIMULATION und MESSZEITPUNKT war nicht signifikant ($F_{3,27}=1,9$; $p=0,2$). Siehe dazu auch Tabelle 1 und Abbildung 14.

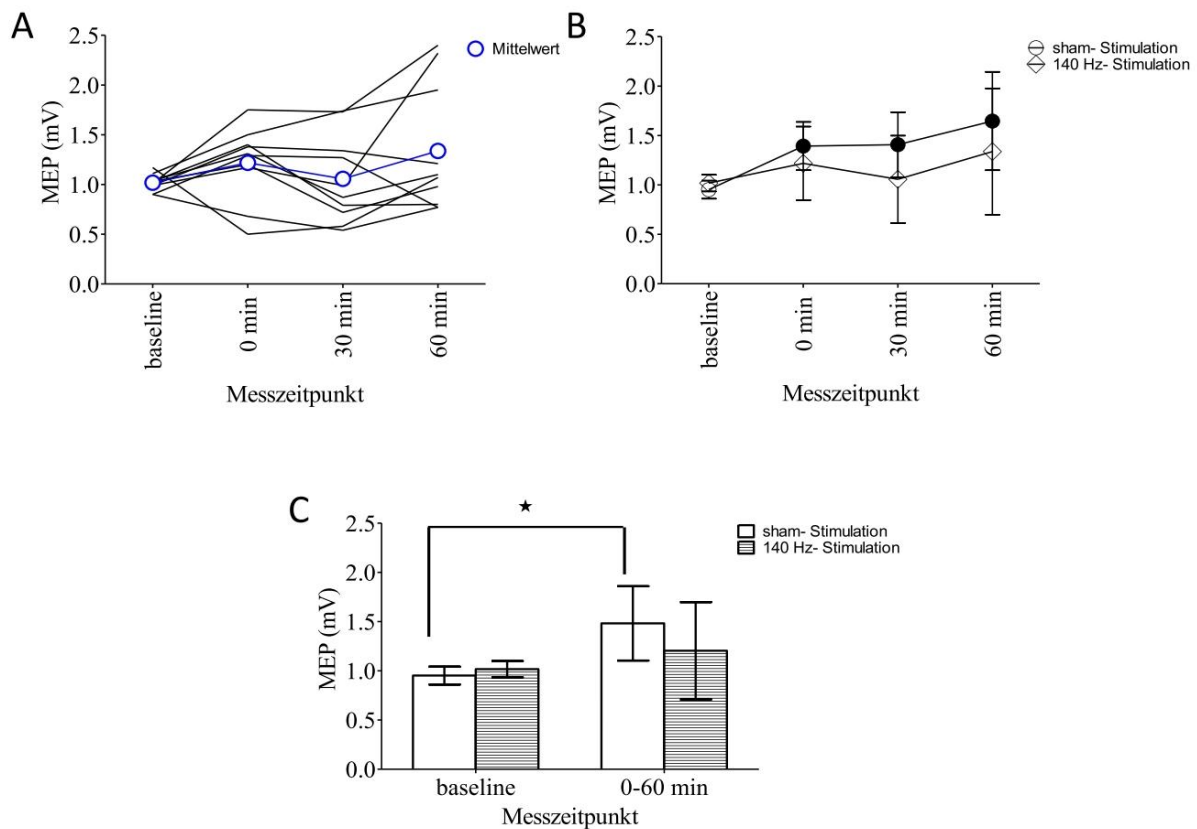


Abbildung 14: Effekte der tACS mit 140 Hz in der "increase"-Gruppe (n=10). (A) stellt die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude aller Proband/-Innen dar. (B) zeigt die mittlere Amplitude der MEPs und deren Standardabweichung (senkrechte Balken) vor Stimulation (baseline) bis 60 Minuten nach Stimulation. Die gefüllten Symbole stellen signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude im Vergleich zur baseline dar ($p<0,05$). Die Sternchen markieren die Zeitpunkte nach der Stimulation mit signifikant unterschiedlichen MEP-Amplituden. Es ergeben sich keine signifikanten Veränderungen der MEP-Amplitude im Vergleich zu sham. (C) zeigt den mittleren Wert der Daten von (B), um den durch 140 Hz erzeugten Summeneffekt auf die kortikale Erregbarkeit zu veranschaulichen.

20 Hz

Die wiederholte ANOVA ergab signifikante Haupteffekte von STIMULATION ($F_{1,9}=18,08$; $p=0,002$) und MESSZEITPUNKT ($F_{3,27}=4,49$; $p=0,011$). Die Interaktion von STIMULATION und MESSZEITPUNKT war ebenfalls signifikant ($F_{3,27}=4,57$; $p=0,010$). Der post-hoc-Test zeigte eine signifikante MEP-Amplitudenänderung zu allen Zeitpunkten nach der sham-Stimulation im Vergleich zur baseline ($p<0,05$). Außerdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied der MEP-Amplitude nach 20 Hz zu den Zeitpunkten 0 und 60

Minuten nach der Stimulation im Vergleich zu sham ($p<0,05$). Siehe auch Tabelle 1 und Abbildung 15.

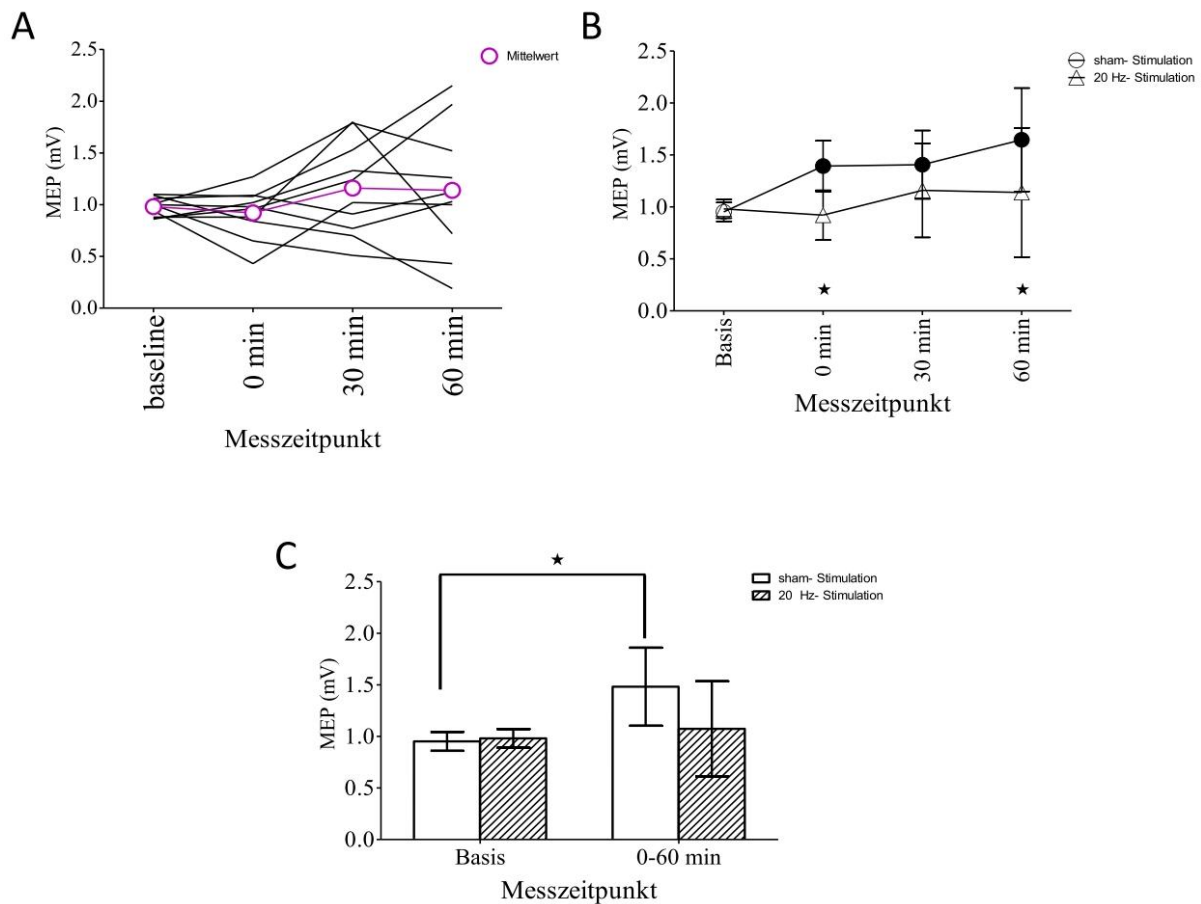


Abbildung 15: Effekte der tACS mit 20 Hz in der "increase"-Gruppe (n=10). (A) stellt die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude aller Proband/-Innen dar. (B) zeigt die mittlere Amplitude der MEPs und deren Standardabweichung (senkrechte Balken) vor Stimulation (baseline) bis 60 Minuten nach Stimulation. Die gefüllten Symbole stellen signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude im Vergleich zur baseline dar ($p<0,05$). Die Sternchen markieren die Zeitpunkte nach der Stimulation mit signifikant unterschiedlichen MEP-Amplituden. Es ergibt sich eine signifikante MEP-Amplitudenänderung zu allen Zeitpunkten nach der sham-Stimulation im Vergleich zur baseline ($p<0,05$). Außerdem zeigt sich ein signifikanter Unterschied der MEP-Amplitude nach 20 Hz zu den Zeitpunkten 0 und 60 Minuten nach Stimulation im Vergleich zu sham ($p<0,05$). (C) zeigt den mittleren Wert der Daten von (B), um den durch 20 Hz erzeugten Summeneffekt auf die kortikale Erregbarkeit zu veranschaulichen. Der Summeneffekt der Stimulation mit 20 Hz ist nicht signifikant.

5.2.2.3 „decrease“-Gruppe (Hypothese 3)

Die ANOVA ergab für die „decrease“-Gruppe folgende Ergebnisse.

tRNS

Die wiederholte ANOVA ergab signifikante Haupteffekte von STIMULATION ($F_{1,6}=7,15$; $p=0,04$) und MESSZEITPUNKT ($F_{3,18}=4,0$; $p=0,02$). Die Interaktion von STIMULATION und MESSZEITPUNKT war ebenfalls signifikant ($F_{3,18}=10,73$; $p<0,001$). Der post-hoc-Test zeigte, dass zu jedem Zeitpunkt eine signifikante Änderung der MEP-Amplitude nach sham im Vergleich zur baseline bestand. Zum Zeitpunkt 0 Minuten nach Stimulation bestand eine signifikante Amplitudenänderung nach tRNS im Vergleich zur baseline. Außerdem zeigte sich zum Zeitpunkt 30 Minuten nach der Stimulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Amplituden nach sham im Vergleich zu tRNS ($p<0,05$). Siehe auch Tabelle 1 und Abbildung 16.

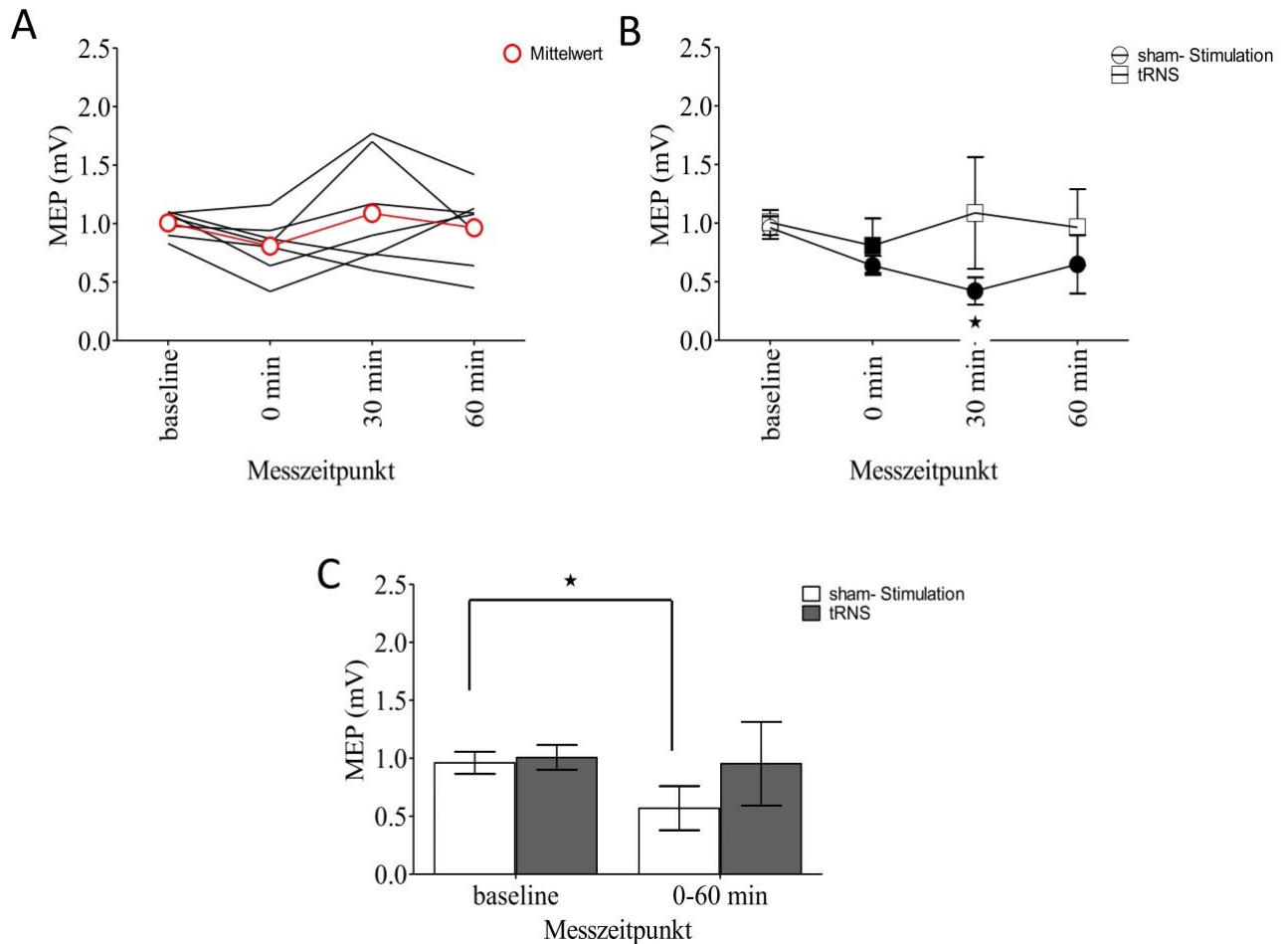


Abbildung 16: Effekte der tRNS in der “decrease”-Gruppe (n=7). (A) stellt die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude aller Proband/-Innen dar. (B) zeigt die mittlere Amplitude der MEPs und deren Standardabweichung (senkrechte Balken) vor Stimulation (baseline) bis 60 Minuten nach Stimulation. Die gefüllten Symbole stellen signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude im Vergleich zur baseline dar ($p < 0,05$). Die Sternchen markieren die Zeitpunkte nach der Stimulation mit signifikant unterschiedlichen MEP-Amplituden. Es besteht zu jedem Zeitpunkt eine signifikante Änderung der MEP-Amplitude nach sham im Vergleich zur baseline. Außerdem zeigt sich zum Zeitpunkt 30 Minuten nach Stimulation ein signifikanter Unterschied zwischen den Amplituden nach sham im Vergleich zu tRNS ($p < 0,05$). (C) zeigt den mittleren Wert der Daten von (B), um den durch tRNS erzeugten Summeneffekt auf die kortikale Erregbarkeit zu veranschaulichen.

140 Hz

Die wiederholte ANOVA ergab signifikante Haupteffekte von STIMULATION ($F_{1,6}=9,3$; $p=0,02$) und MESSZEITPUNKT ($F_{3,18}=6,9$; $p=0,003$). Die Interaktion von STIMULATION und MESSZEITPUNKT war nicht signifikant ($F_{3,18}=0,75$; $p=0,5$). Der post-hoc-Test zeigte nach der sham-Stimulation eine signifikante Amplitudenänderung im Vergleich zur baseline. Außerdem bestand bei 30 Minuten nach der Stimulation mit 140 Hz ein signifikanter

Unterschied der Amplitude im Vergleich zur baseline ($p < 0,05$). Siehe auch Tabelle 1 und Abbildung 17.

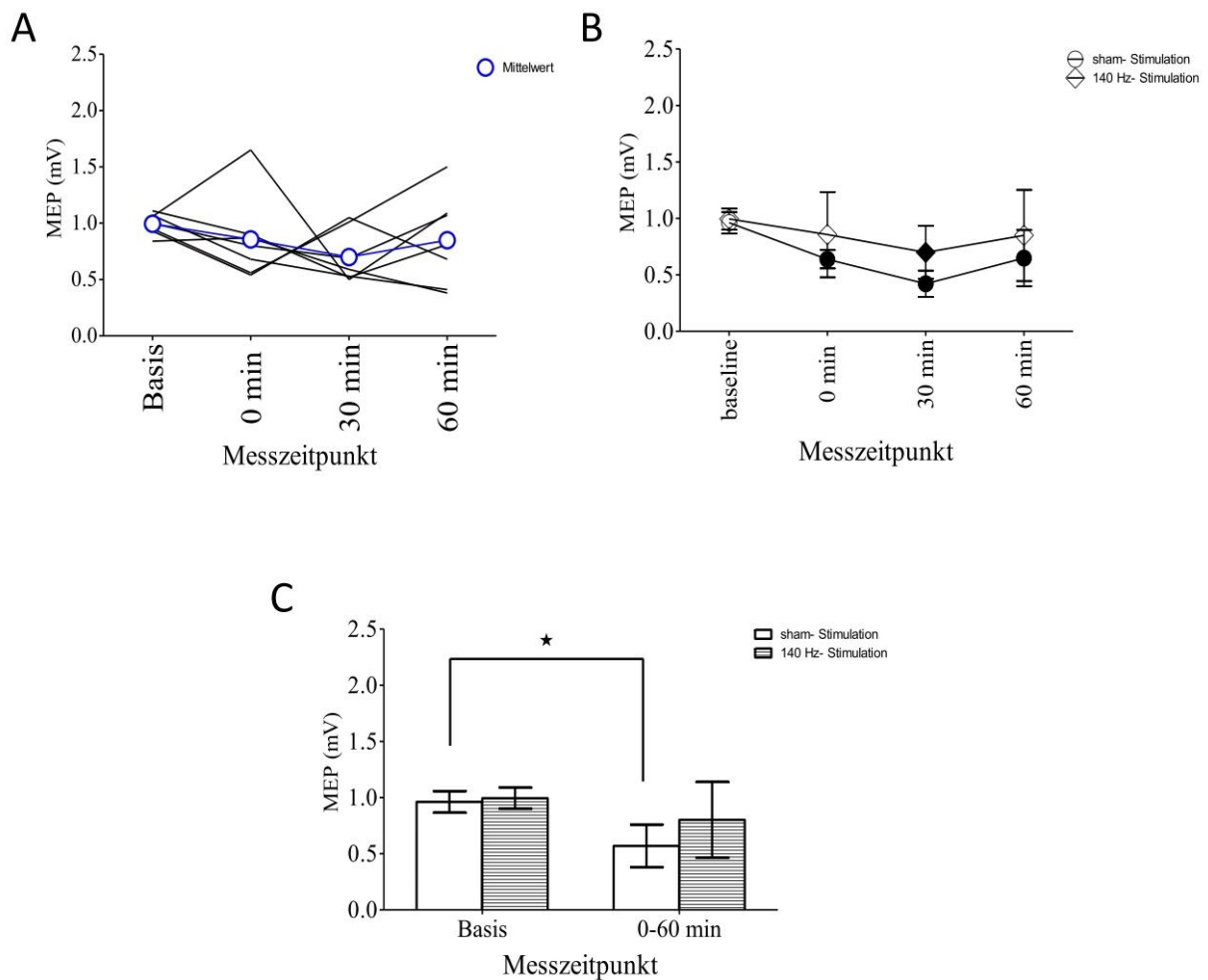


Abbildung 17: Effekte der tACS mit 140 Hz in der "decrease"-Gruppe (n=7). (A) stellt die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude aller Proband/-Innen dar. (B) zeigt die mittlere Amplitude der MEPs und deren Standardabweichung (senkrechte Balken) vor Stimulation (baseline) bis 60 Minuten nach Stimulation. Die gefüllten Symbole stellen signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude im Vergleich zur baseline dar ($p < 0,05$). Die Sternchen markieren die Zeitpunkte nach der Stimulation mit signifikant unterschiedlichen MEP-Amplituden. Es besteht zu allen Zeitpunkten nach sham eine signifikante Amplitudenänderung im Vergleich zur baseline. Außerdem besteht nach 140 Hz ein signifikanter Unterschied der Amplitude bei 30 Minuten nach Stimulation im Vergleich zur baseline ($p < 0,05$). (C) zeigt den mittleren Wert der Daten von (B), um den durch 140 Hz erzeugten Summeneffekt auf die kortikale Erregbarkeit zu veranschaulichen.

20 Hz

Die wiederholte ANOVA ergab signifikante Haupteffekte von STIMULATION ($F_{1,6}=6,1$; $p=0,048$) und MESSZEITPUNKT ($F_{3,18}=7,7$; $p=0,002$). Die Interaktion von STIMULATION und MESSZEITPUNKT war ebenfalls signifikant ($F_{3,18}=3,8$; $p=0,03$). Der post-hoc-Test

zeigte die signifikante Amplitudenänderung zu jedem Zeitpunkt nach der sham-Stimulation im Vergleich zur baseline ($p < 0,05$). 30 Minuten nach Stimulation bestand ein signifikanter Unterschied der Amplituden im Vergleich zwischen sham und 20 Hz. Außerdem bestand nach der Stimulation mit 20 Hz ein signifikanter Unterschied der Amplitude zum Zeitpunkt 0 Minuten nach Stimulation im Vergleich zur baseline ($p < 0,05$). Siehe auch Tabelle 1 und Abbildung 18.

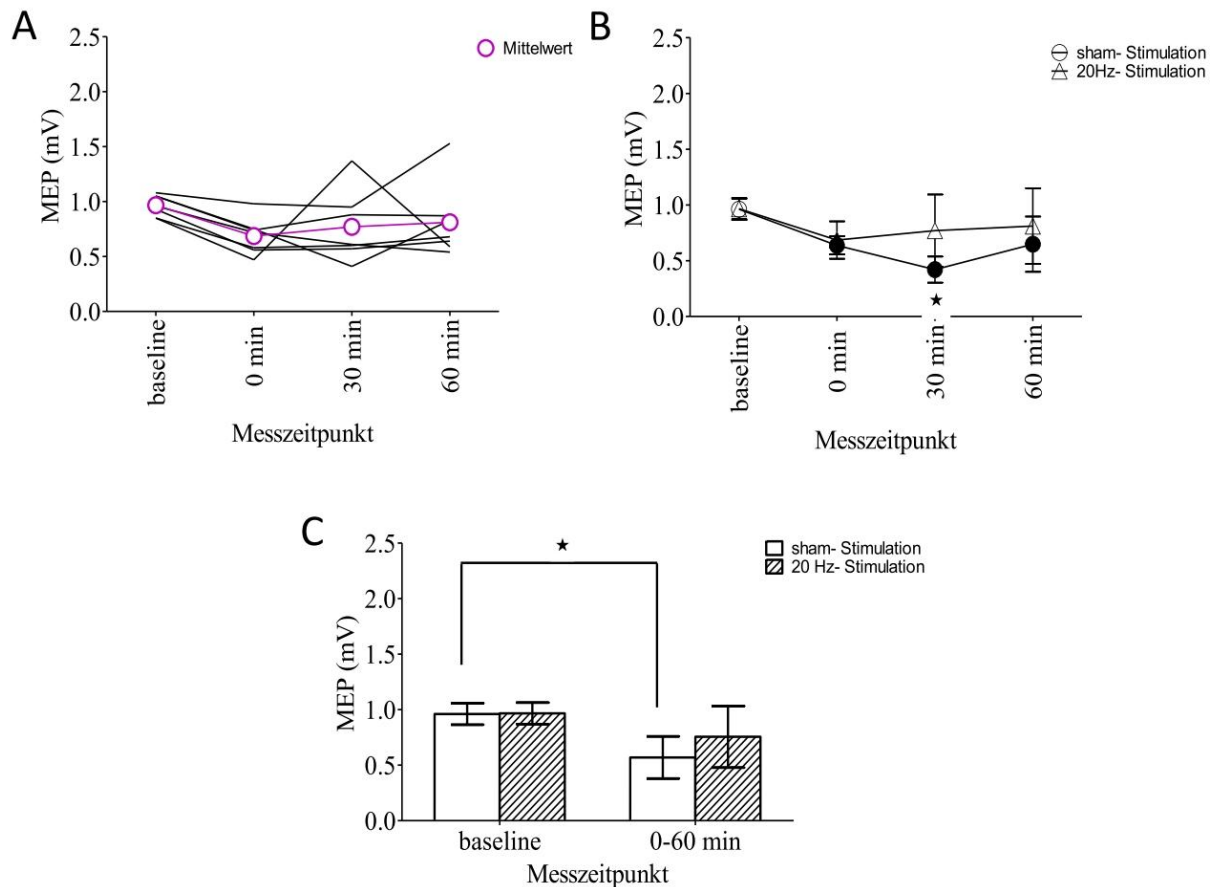


Abbildung 18: Effekte der tACS mit 20 Hz in der "decrease"- Gruppe (n=7). (A) stellt die individuellen Veränderungen der MEP-Amplitude aller Proband/-Innen dar. (B) zeigt die mittlere Amplitude der MEPs und deren Standardabweichung (senkrechte Balken) vor Stimulation (baseline) bis 60 Minuten nach Stimulation. Die gefüllten Symbole stellen signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude im Vergleich zur baseline dar ($p < 0,05$). Die Sternchen markieren die Zeitpunkte nach der Stimulation mit signifikant unterschiedlichen MEP-Amplituden. Es besteht nach sham zu jedem Zeitpunkt eine signifikante Amplitudenänderung im Vergleich zur baseline. Außerdem besteht zum Zeitpunkt 30 Minuten nach Stimulation ein signifikanter Unterschied der Amplituden im Vergleich zu 20 Hz sowie ein signifikanter Unterschied der Amplitude nach der Stimulation mit 20 Hz zum Zeitpunkt 0 Minuten nach Stimulation. im Vergleich zur baseline ($p < 0,05$). (C) zeigt den mittleren Wert der Daten von (B), um den durch 20 Hz erzeugten Summeneffekt auf die kortikale Erregbarkeit zu veranschaulichen.

5.3 Nebeneffekte der Stimulation

Alle 30 Proband/-Innen haben die Stimulation gut toleriert. Vereinzelt wurden Begleiterscheinungen wie Lichtblitze, Flimmersehen oder Juckreiz unter den Stimulationselektroden angegeben. Diese Erscheinungen waren innerhalb weniger Minuten nach der Stimulation rückläufig und führten in keinem Fall zum Abbruch der Sitzung. Es kam zu keinen unerwarteten oder gravierenden Nebeneffekten. Die Teilnehmenden wurden nach jeder Sitzung befragt, ob nach Ihrer Vermutung eine verum- oder eine sham-Stimulation erfolgte. Hierbei zeigte sich, dass die Proband/-Innen dies nicht verlässlich unterscheiden konnten. Details sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Einzig signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Stimulationsarten gab es zwischen 20 Hz und sham, 20 Hz und 140 Hz sowie zwischen 20 Hz und tRNS bezüglich des Nebeneffektes „Flimmersehen“. Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen („no change“, „increase“ und „decrease“) konnten nicht verzeichnet werden.

Tabelle 2: Auftreten und Intensität von Nebeneffekten der Stimulation. Signifikant ist das Auftreten des Flimmersehens unter 20 Hz im Vergleich zu den anderen Stimulationsarten. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen.

1 signifikant gegenüber sham; 2 signifikant gegenüber 140 Hz; 3 signifikant gegenüber tRNS. n.a. = nicht angegeben

Nebeneffekte	“no change” N=13 Inzidenz und Intensität (Mittelwert± SD)				“increase” N=10 Inzidenz und Intensität (Mittelwert± SD)				“decrease” N=7 Inzidenz und Intensität (Mittelwert± SD)			
	Sham	20 Hz	140 Hz	tRNS	Sham	20 Hz	140 Hz	tRNS	Sham	20 Hz	140 Hz	tRNS
Lichtblitz	2	2	n.a.	n.a.	n.a.	1	1	n.a.	1	n.a.	n.a.	n.a.
Kribbeln	3 (1,33± 0,58)	5(1,4± 0,55)	n.a.	n.a.	1 (1)	1 (2)	1 (1)	n.a.	2 (1,± 0)	2 (1,5± 0,71)	2 (2±1,41)	1 (2)
Juckreiz	1 (2)	2 (1± 0)	1 (1)	n.a.	n.a.	1 (1)	n.a.	n.a.	n.a.	1 (2)	2 (2± 1,41)	n.a.
Brennen	1 (2)	1 (2)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (1)	n.a.	n.a.	1 (2)	1 (4)	2 (2± 1,41)	n.a.
Schmerz	n.a.	n.a.	n.a.	1(1)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	3 (1,67± 0,58)	4 (2± 1,15)	1 (3)	3 (1)
Kopfschmerz	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1 (1)	1 (1)	1 (3)	1 (2)	n.a.
Müdigkeit	2 (1,5± 0,71)	2 (1,5± 0,71)	3 (1,67± 1,15)	4 (1± 0)	2 (3± 0)	3 (1,67± 1,15)	2 (2± 1,41)	4 (2± 0,82)	4 (3± 1,41)	2 (2± 0)	2 (1±0)	3 (2± 1)
Konzentrations- störung	n.a.	n.a.	n.a.	1 (2)	n.a.	1(2)	n.a.	1 (1)	1 (1)	n.a.	n.a.	1 (1)
Nervosität	n.a.	1 (1)	n.a.	1 (2)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1 (1)	1 (1)	1(1)	1 (1)
Flimmersehen	3 (2± 1)	10 ^{1,2,3} (1,7± 0,67)	1 (2)	1 (1)	2 (1±0)	6 ^{1,3} (3± 1,41)	n.a.	1 (3)	2(2± 1,41)	2 (2,5± 2,12)	n.a.	1 (1)

6 Diskussion

6.1 Elektrophysiologische Messungen

Ziel der vorliegenden Studie war es, die stimulationsinduzierten Veränderungen der kortikospinalen Erregbarkeit in Abhängigkeit zur Sensitivität für die sham-Stimulation zu zeigen. Zu diesem Zweck wurden gemäß der Reaktion auf sham drei Gruppen gebildet. Diese erhielten die Namen „no change“- , „increase“- und „decrease“-Gruppe. Es konnten Unterschiede in der Reaktion dieser drei Proband/-Innengruppen auf die verum-Stimulationen festgestellt werden. Die Ergebnisse sollen im Folgenden anhand unserer Hypothesen diskutiert werden.

***H1:** In der Gruppe, welche nach der sham-Stimulation keine Veränderung der MEP-Amplitude aufweist ("no change"-Gruppe), erwarten wir, dass 140Hz sowie tRNS einen exzitatorischen Einfluss zeigen und 20 Hz einen inhibitorischen.*

Die Hypothese 1 wurde in der vorliegenden Studie nur teilweise erfüllt. Die Stimulationseffekte der sogenannten "no change"-Gruppe stimmten zum Großteil mit der aktuellen Literatur überein. Hier kam es nach Stimulation mit tRNS und 140 Hz im Mittel zu einer Fazilitation. Diese exzitatorische Wirkung wurde bereits für tRNS^{48,119}, sowie für tACS mit 140 Hz⁴⁰ gezeigt. 20 Hz erzeugten in dieser Gruppe allerdings keine signifikanten Änderungen der Erregbarkeit. Dies passt zu der widersprüchlichen Studienlage zu 20 Hz.³⁹ Einerseits wird der Stimulation mit 20 Hz über dem motorischen Kortex eine Minderung der Erregbarkeit zugesprochen.⁴¹ Eine andere Studie zeigte, dass in visuo-motor-Tests bewusste Bewegungen unter der Stimulation mit 20 Hz eher verlangsamt werden, gleichzeitig aber wurde eine Erhöhung der beta-Kohärenz zwischen EEG und EMG des FDI1 nachgewiesen.¹²⁰ Andererseits zeigten Studien auch fazilitierende Effekte von 20 Hz bei der Applikation über dem motorischen Kortex⁴³ oder am visuellen Kortex⁷⁴. Eine andere Studie wiederum konnte für die 10-minütige Stimulation mit 20 Hz über M1 keinen signifikanten Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit nachweisen.⁴⁴

***H2:** In der Gruppe, welche nach der sham-Stimulation eine exzitatorische Veränderung der MEP-Amplitude aufweist ("increase"-Gruppe), erwarten wir, dass 140Hz und tRNS keine oder eine inhibitorische Wirkung zeigen, während 20 Hz eindeutigen inhibitorischen Effekt hat.*

Die Hypothese 2 wurde in der vorliegenden Studie bestätigt. Die Rauschstromstimulation erzeugte in der „increase“-Gruppe keine signifikante Amplitudenveränderung im Vergleich zur baseline. Auch bei 140 Hz blieben im Vergleich zur "no change"-Gruppe die exzitatorischen Effekte aus. Auffällig ist jedoch, dass in dieser Gruppe die MEP-Amplituden zwischen sham und verum bei tRNS signifikant unterschiedlich waren, nicht aber bei 140 Hz. Während hier tRNS keinen exzitatorischen Einfluss zeigte (siehe auch Abbildung 13), deutet der Amplitudenverlauf nach 140 Hz eine exzitatorische Tendenz an (siehe Abbildung 14). Dieses Ergebnis passt zu vorherigen Arbeiten, die zeigten, dass bei Gegenüberstellung unterschiedlicher erregender Stimulationsarten unter Muskelaktivität die Reduktion der MEP bei 140 Hz am geringsten waren- die Stimulationseffekte bei 140 Hz also relativ resistent gegen äußere Einflüsse sind.⁴⁰ Die tRNS gilt weiterhin als relativ neue Form der tES. Studien zeigten jedoch bereits klare modulatorische, erregungssteigernde Effekte am motorischen Kortex.⁴⁸ Eine Erklärung für die vorliegenden Ergebnisse könnte darin liegen, dass in dieser Studie full-spectrum-tRNS (0,1–640 Hz) angewandt wurde und hier vor allem die hohen Frequenzen (inklusive 140 Hz) für die exzitatorischen Effekte verantwortlich gemacht werden.⁴⁸ Sollten in der „increase“-Gruppe jedoch die niedrigen Frequenzen die Effekte dominieren, würde demnach die exzitatorische Wirkung geringer ausfallen. Bei der Stimulation mit 20 Hz zeigte sich in dieser Gruppe zu den Zeitpunkten 0 und 60 Minuten nach Stimulation eine signifikant kleinere Amplitude im Vergleich zu verum, jedoch ist auch hier keine durch 20 Hz induzierte Veränderung der MEP-Amplitude im Vergleich zur baseline nachweisbar, entsprechend der oben diskutierten Studienlage.

H3: *In der Gruppe, welche nach der sham-Stimulation eine inhibitorische Veränderung der MEP-Amplitude aufweist ("decrease"-Gruppe), erwarten wir, dass 140Hz und tRNS deutlich exzitatorisch wirken, während 20 Hz keine oder ebenfalls exzitatorische Wirkung zeigt.*

Die Hypothese 3 wurde in dieser Studie nur teilweise erfüllt. Betrachtet man die „decrease“-Gruppe, so konnte die Studienlage zu tRNS⁴⁸ und 140 Hz⁸² nicht eins-zu-eins reproduziert werden. Hier zeigten sich signifikante Änderungen der MEP-Amplitude durch tRNS nur zum Zeitpunkt 0 Minuten nach der Stimulation. Außerdem bestand ein signifikanter Unterschied zwischen sham und verum bei 30 Minuten nach Stimulation. Diese Effekte waren jedoch kurzfristig und nicht im Mittel (über alle Zeitpunkte) nachweisbar. Auch die Stimulation mit 140 Hz ergab lediglich zum Zeitpunkt 30 Minuten nach Stimulation einen signifikanten Unterschied zur baseline (verminderte Amplitude). Vorige Studien, die eine inhibitorische

Wirkung von 140 Hz zeigen, liegen der Verfasserin zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor. Die Stimulation mit 20 Hz ergab in dieser Gruppe, wie in der Studie von Wach und Kollegen⁴¹, eine direkte, jedoch kurzfristige signifikante Amplitudenminderung. Weiterhin bleibt zu klären, wovon die Richtung und Dauer der Stimulationseffekte mit 20 Hz abhängen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität für sham einen wichtigen Variabilitätsfaktor der Stimulationseffekte darstellt. Den Ergebnissen dieser Studie nach stellt sie einen Aspekt der individuellen Baseline-Aktivität dar, welche ihrerseits die Sensitivität für verum-Stimulationen beeinflusst. Während in der "no change"-Gruppe klare exzitatorische Effekte durch 140 Hz und tRNS erzielt werden konnten, zeigten die Proband/-Innen mit exzitatorischer Antwort auf sham eine Reduktion der kortikospinalen Erregbarkeit und andersherum. Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren für die abweichenden Reaktionen in den Gruppen diskutiert.

Diese Ergebnisse lassen sich eventuell einerseits durch die Statusabhängigkeit und andererseits durch die Theorie der Metaplastizität erklären. Weiterhin zu bedenken sind äußere Faktoren wie Studiendesign und Messtechnik. Diese Erklärungsmodelle sollen im Folgenden diskutiert werden.

Baseline-Aktivität und Statusabhängigkeit der Stimulationseffekte

Ein Erklärungsmodell für die hohe interindividuelle Variabilität der Stimulationseffekte in Hinsicht auf die sham- und die verum-Stimulation ist die Abhängigkeit der Effekte vom physiologischen Status der stimulierten Hirnregion.^{55,56,81,83} Der physiologische Status wird in der Literatur auch als baseline-Aktivität oder -Reaktivität (im Sinne der Reaktions- bzw. Erregungsbereitschaft) genannt. Silvanto und Kollegen führen diesen physiologischen Status auf Faktoren wie Vigilanz, Aufmerksamkeit, Intoxikation und Gewöhnung zurück.⁸⁵ Während sie TMS am visuellen Kortex applizierten, konnten diese Faktoren die erwarteten Effekte ändern oder sogar umkehren. Cohen-Kadosh und Kollegen fanden ähnliche Ergebnisse.¹²¹ Als weiterer Faktor des physiologischen Status können die, z. B. mit TMS ermittelten Erregungsschwellen genannt werden. Labruna und Kollegen zeigten den Zusammenhang zwischen a-tDCS und der Sensitivität für TMS.⁷⁵ Proband/-Innen mit einer niedrigen Erregungsschwelle (für eine MEP-Amplitude von 1 mV als Referenz) sprachen dabei besser auf tDCS an als solche mit einer höheren Erregungsschwelle. Nach einer Studie von Silvanto und Kollegen reagieren Neuronen-Populationen, welche weniger aktiv sind, stärker auf rTMS-Impulse als aktivere Neuronen. Welche Neuronen aktiver sind als andere,

und folglich auch die Wirkung der TMS ist statusabhängig.^{86,87} Die Unterschiede in den Erregungsschwellen spielen vermutlich auch für die tES-Effekte eine Rolle. Lopez-Alonso und Kollegen fanden heraus, dass es eine interindividuelle Variabilität in der Antwort auf transkranielle Stimulationen wie PAS („paired associative stimulation“) und a-tDCS gibt. Diese Protokolle ergaben keine signifikanten Verstärkungen der kortikalen Erregbarkeit, wenn die gesamte Stichprobe analysiert wurde. Grund dafür ist, dass nur etwa 50% der gesamten Stichprobe mit (der erwarteten) Fazilitation reagierten und die anderen 50% mit Inhibition.¹⁰⁷ Einige Variabilitätsfaktoren versuchten wir in der vorliegenden Studie im Vorfeld auszuschließen. Um ein vergleichbares Level an Müdigkeit bzw. Wachheit zu gewährleisten, wurden im Verlauf der Studie alle Untersuchungen der Teilnehmenden möglichst am gleichen Wochentag und zur gleichen Tageszeit durchgeführt. Die (muskuläre) Anspannung der Proband/-Innen wurde durch wiederholte Hinweise auf bewusste Entspannung und unter EMG-Beobachtung kontrolliert, denn sowohl motorische als auch geistige Anspannung konnten als Störfaktoren auf die Effektivität der externen Stimulation nachgewiesen werden.^{122,123} Als weiterer Einflussfaktor transkranieller Stimulationseffekte ist das Alter zu nennen.^{76,124,125} Für diese Studie wurden ausschließlich junge Erwachsene im Alter von 18 bis 30 Jahren rekrutiert. Dennoch könnte es hier zu Variationen in der Hirnstruktur kommen, da sich in diesem Alter durch externe Einflüsse wie z. B. Ausbildung/Studium und Beruf strukturelle Veränderungen im Gehirn manifestieren.⁹⁴ Außerdem sollte die Geschlechterverteilung beachtet werden, da Männer und Frauen sich v.a. im Hormonstoffwechsel unterscheiden, der bei Frauen zusätzlich mit dem Zyklus variiert, und dieser die baseline-Aktivität beeinflusst.⁸¹ Dies führt sogar dazu, dass einige Studien Frauen aus Studien ausschließen.¹²⁶ Es ist bereits bekannt, dass während der ersten Hälfte der follikulären Phase (inklusive Menstruation), also bei niedrigem Progesteron- und Östrogenspiegel, die kortikale Erregbarkeit relativ gering ist. In der zweiten Hälfte der follikulären Phase steigt der Östrogenspiegel bis zum Peak an, während auch die Erregungsbereitschaft ansteigt.^{81,127} Von den insgesamt 30 Teilnehmenden dieser Studie sind zufällig 20 männlich, 10 weiblich. Die Geschlechterverteilung (weiblich:männlich) in den Gruppen war in der „no Change“-Gruppe 0,44, in der „increase“-Gruppe 0,66 und in der „decrease“-Gruppe 0,4. Insgesamt ergaben sich daher keine großen Unterschiede in der Verteilung. In nachfolgenden Studien sollte dieses Verhältnis jedoch ggf. besser angepasst werden. Als weiterer Einflussfaktor sollte die genetisch bedingte interindividuelle Variabilität in der stimulationsinduzierten Plastizität genannt werden.^{128,129} Der meist untersuchte Faktor, der Richtung und Stärke der tES-Effekte beeinflusst, ist der BDNF-Genotyp. Insbesondere der

BDNF-Val66Met-Polymorphismus spielt eine bedeutende Rolle in der Modulation der Plastizität des motorischen Kortex.¹²⁹ In Experimenten, wie dem vorliegenden, ist außerdem eine effiziente Verblindung notwendig. Die Stimulation mit 140 Hz erzeugt z. B. weniger kutane Nebeneffekte (wie Kribbeln oder Jucken) als tDCS.¹³⁰ Einzelne Studien konnten zeigen, dass nicht alle Proband/-Innen auf gleiche Weise auf die tES-Protokolle ansprechen und dies eine hohe interindividuelle Variabilität zu tDCS aufzeigt. Diese Proband/-Innen können demnach in „responder“ und „non-responder“ eingeteilt werden.^{61,107,131} Unsere Ergebnisse bestätigen auch vorherige Arbeiten, die die hohe interindividuelle Variabilität der tES-Effekte und die Wichtigkeit der sham-Stimulation aufweisen.^{55,81,131} Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen zeigten z. B. Horvath und Kollegen variierende MEP-Antworten für die sham-Kondition auf dem individuellen Level.³

Metaplastizität

Ein weiteres Erklärungsmodell für unsere Ergebnisse liefert die Theorie der Metaplastizität. Der Begriff der Metaplastizität wurde vormals durch Abraham und Bear etabliert.⁹⁹ Voraussetzung für dieses Modell ist, dass die Erregungsschwelle für aktivitätsabhängige synaptische Aktivität nicht als statisch sondern als dynamisch betrachtet wird. Man unterscheidet zunächst homöostatische und nicht-homöostatische Metaplastizität.⁹³ Homöostatische Plastizität bezeichnet Mechanismen der Plastizität, welche die neuronale Aktivität stabilisieren. Diese Mechanismen regulieren die aktivitätsgesteuerte synaptische Plastizität,^{132–134} welche sonst evtl. in unkontrollierte Erregung oder Stille münden würden.^{134,135} Ein theoretisches Modell liefert die Bienenstock-Cooper-Munro-Regel (BCM-Regel) synaptischer Modifikation.^{136–139} Jede Nervenzelle hat demnach eine individuelle Reizschwelle für die Modifikation synaptischer Effizienz. Diese Schwelle entscheidet, ob eine präsynaptische Aktivierung zu synaptischer Verstärkung oder Hemmung führt. Diese dynamische Schwelle wird regelmäßig in Abhängigkeit der vorherigen synaptischen Aktivitäten angepasst. Während eine verminderte postsynaptische neuronale Aktivität zu einer Senkung der Modifikations-/ Erregungsschwelle und dementsprechend zu LTPs führt, induziert eine erhöhte postsynaptische neuronale Aktivität die Erhöhung der Erregungsschwelle und somit eher LTDs.^{93,140} Dies folgt nach dem Prinzip "Die Reichen werden immer reicher und die Armen immer ärmer". In unseren Ergebnissen präsentiert sich dies folgendermaßen: In der "increase"-Gruppe, welche eine hohe Reaktion auf die sham-Stimulation (quasi Placebo-Stimulation) zeigte, erhöhte sich die Erregungsschwelle für die verum-Stimulationen, sodass die Stimulation in diesem Falle eine vermindernde oder keine

Veränderung der MEPs erzeugte. Es liegt der Theorie nach also eine hohe postsynaptische Aktivität vor, die zu einer erhöhten Erregungsschwelle führt. In der "decrease"-Gruppe zeigte sich das umgekehrte Phänomen. Belege für die BCM-Regel ergaben sich z. B. aus Tierexperimenten, die homöostatische Mechanismen in Hippocampus und Neocortex fanden.¹⁴¹ Experimente am visuellen Kortex von Ratten zeigten die vom Grad der Depolarisation des postsynaptischen Neurons abhängige Reaktion auf eine hochfrequente anhaltende Reizserie.¹⁴² Hierbei wurde der Grad der Depolarisation durch Injektion von Strom oder pharmakologisch manipuliert. Bei postsynaptischer Depolarisation über eine bestimmte Schwelle, aber unterhalb der Schwelle für die Aufhebung des Magnesiumblocks an NMDA-Rezeptoren, kam es zu LTD. Wurden beide Schwellen überschritten, führte dies zu LTP.¹⁴² Auch am visuellen Kortex des Menschen konnten diese BCM-ähnlichen Mechanismen gezeigt werden.^{105,143} Hess und Kollegen zeigten die Depolarisationsabhängigkeit an Gewebeschnittexperimenten des motorischen Kortex. Bei pharmakologischer Dishinhibierung der postsynaptischen Zelle kam es dabei zu LTP.¹⁴⁴ Beide Experimente zeigen, dass dieselben Induktionsprotokolle entgegengesetzte Plastizität erzeugen können, je nach Erregbarkeit der Neurone. Siebner und Kollegen zeigten im Einklang mit der BCM-Theorie einen direkten Zusammenhang zwischen Stimulationseffekten und Vorprägung des zu stimulierenden Kortex-Areals.¹⁰² Durch vorherige Stimulation mit tDCS (Vorkonditionierung) variierten die Effekte der rTMS (1 Hz) über M1 stark. Dabei ergab nach facilitatorischem Vorkonditionieren mit a-tDCS die nachgeschaltete rTMS eine Reduzierung der kortikospinalen Erregbarkeit, während bei vorkonditionierendem c-tDCS die nachgeschaltete rTMS zu einer erhöhten kortikospinalen Erregbarkeit führte. Bei vorgeschalteter sham-Kondition zeigte die rTMS keinerlei Veränderung der kortikospinalen Erregbarkeit. Auch in der vorliegenden Studie ist von einer vorgeprägten Situation auszugehen, welche sich durch die variierende Reaktion auf die sham-Stimulation zeigt.

Einfluss von Studiendesign und Stimulationsbedingungen

In dieser Studie wurde über M1 stimuliert, oder präziser das Repräsentationsareal von FDI. Die Referenzelektrode wurde kontralateral über der Orbita angebracht. Die hier verwendete Größe betrug 35 cm². Basierend auf den Protokollen von Terney und Kollegen, wurde eine Stimulationsdauer von zehn Minuten gewählt.⁴⁸ Andere Studien nutzten für tRNS sogar 20 Minuten.¹⁴⁵ Auch in Studien mit tACS gibt es Variationen in der Stimulationsdauer. Meist wird jedoch zehn Minuten lang stimuliert.^{54,82,146} Auch kürzere Stimulationen wurden erprobt¹⁴⁷ und „ultrakurze“ von nur einer Sekunde.¹⁴⁸ Zu überlegen wäre, ob durch die

Individualisierung der Stimulationsbedingungen (z. B. längere Stimulationsdauer oder eine höhere Intensität) gleiche Effekte in den einzelnen Gruppen erreicht werden könnten. Bei der vorliegenden interindividuellen Variabilität ist zu vermuten, dass Proband/-Innen, gemäß den Erkenntnissen von Labruna und Kollegen,⁷⁵ auch individuelle Schwellenwerte für die jeweiligen Stimulationseffekte aufweisen.

Einfluss von Messmethode und Erregungsschwelle

MEP-Messungen bergen das Risiko der zum Teil messabhängigen Variabilität.^{149–151} In dieser Studie wurde ein relativ niedriges TMS-Feld (2,2 T; average inductance 16,35 μ H) verwendet. Dennoch kann nicht vollkommen ausgeschlossen werden, dass die Proband/-Innen davon beeinflusst werden bzw. mehr oder weniger sensitiv für TMS sind. Laut einer Studie von Labruna und Kollegen, hängen die Stimulationsergebnisse auch von den verwendeten TMS-Intensitäten und Schwellenwerten (der Proband/-Innen) ab.⁷⁵ In der hier vorliegenden Studie bestanden allerdings keine signifikanten Unterschiede in der TMS-Intensität bzw. den Schwellenwerten (SI_{Imv} , RMT und AMT), sodass hierdurch kein Einfluss auf die Stimulationseffekte zu erwarten ist.

6.2 Nebeneffekte der Stimulation

H4: Die Untergruppen weisen keine signifikanten Unterschiede in der Wahrnehmung von Nebeneffekten der Stimulation auf.

Die Hypothese 4 wurde bestätigt. Aus den Stimulationsfragebögen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen. Daraus lässt sich schließen, dass die Untergruppen sich im Empfinden für Nebeneffekte wie Kribbeln und Jucken unter der Elektrode, sowie Müdigkeit und Kopfschmerzen nicht maßgeblich unterschieden. Signifikant war das vermehrte Auftreten von Flimmersehen in der niedrigen Frequenz (20 Hz) gegenüber den anderen Stimulationsfrequenzen, was konform mit der Literatur ist.⁴⁵

6.3 Klinische Relevanz

Um transkranielle elektrische Stimulationen in Zukunft vermehrt klinisch nutzbar zu machen, ist es notwendig, die oben genannten und auch die bisher unerkannten Einflussfaktoren weiter zu untersuchen. Zunächst sollten elektrische Stimulation bei Patient/-Innen mit besonderer Vorsicht durchgeführt werden.^{8,115,152} Es ist davon auszugehen, dass gesunde Proband/-Innen

eine andere Neurophysiologie und -plastizität aufweisen als Patient/-Innen mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen und diese dementsprechend andere Stimulationseffekte zeigen.

Man vermutet, dass Fehlregulationen der homöostatischen Plastizität ausschlaggebend für neuropsychiatrische Krankheiten (z. B. Epilepsie) sein können.⁹³ Seit einigen Jahren wird im neurophysiologischen Bereich an der Beeinflussung der Plastizität durch nicht-invasive Stimulationen geforscht.^{2,101,140,153,154} Außerdem zu beachten ist die i. d. R. heterogene Patienten Klientel (u. a. Geschlecht), welche wiederum eine hohe intra- und interindividuelle Variabilität der (therapeutischen) Stimulationseffekte mit sich bringt.^{88,107} Folglich müssen für den therapeutischen Gebrauch alle oben genannten Variablen mit einbezogen und die therapeutischen Stimulationsprotokolle entsprechend angepasst werden.¹⁵⁵ Als großer Vorteil der transkraniellen Stimulation per batteriebetriebenen Gerät wird die mögliche „private“ Nutzung durch den Patienten zu Hause propagiert. Daraus ergeben sich jedoch weitere technische, rechtliche und ethische Fragestellungen. Wer haftet z. B. bei Fehl- oder Übergebrauch, bei stärkeren Nebenwirkungen? Die ausreichende und professionelle Schulung der Therapeut/-Innen und Patient/-Innen muss zu jedem Zeitpunkt gewährleistet sein.¹⁵² Hoffnungsvoll wird bereits im neuro-psychiatrischen Bereich an modernen Therapieansätzen mit transkranieller Stimulation geforscht. So konnten bereits erfolgversprechende Ergebnisse z. B. in der Behandlung der Depression^{17,19,20}, der Schizophrenie¹⁵⁶, des zerebralen Insults¹⁶ und M. Parkinson¹⁵⁷ erzielt werden.

Insgesamt zeigt sich ein großer weiterer Forschungsbedarf, um den sicheren und langfristig erfolgreichen therapeutischen Nutzen der transkraniellen Stromstimulation zu zeigen und diese anwendbar zu machen.

7 **Limitationen und weiterer Forschungsbedarf**

Die Aussagekraft dieser Studie hat folgende zu berücksichtigenden Einschränkungen, durch die weitere Studien notwendig werden.

Die niedrige Proband/-Innenzahl stellt eine schwerwiegende Einschränkung dar, welcher sich durch Änderungen des Studiendesigns (größeres Sample um Reliabilität der Effekte zu testen) begegnen ließe. Allerdings zeigte sich, dass sich trotz der geringen Proband/-Innenzahl bisherige Studienergebnisse in der „no change“-Gruppe qualitativ reproduzieren ließen (Objektivität und Reliabilität).

Statt einer Neuronavigation^{158,159} oder der Erstellung eines individuellen Kopfmodells^{160,161} wurde zur konstanten Positionierung der TMS-Spule und zur zielgenauen Stimulation die Stimulationsstelle anhand von TMS ermittelt und auf der Kopfhaut markiert. Die Spule wurde durch den Untersucher an derselben Stelle und in möglichst gleichem Winkel gehalten. Um in weiterführenden Studien noch individueller stimulieren zu können, wären die genannte Neuronavigation oder die Erstellung eines Kopfmodells denkbar.

Auf die Bestimmung der Neurotransmitter Glutamat und GABA bestimmter Regionen, die Ausdruck des individuellen Erregungs-/Hemmungs-Gleichgewichts und folgender Sensitivität für Stimulationen sein könnten⁸¹, wurde verzichtet. Die Neurotransmitter scheinen hormonellen Schwankungen, insbesondere während des weiblichen Zyklus, zu unterliegen.¹²⁷

In dieser Studie wurde auf die Bestimmung des Genotyps zum BDNF-Polymorphismus, verzichtet, da im Falle von tRNS und tACS bisher kein signifikanter Einfluss nachgewiesen wurde.¹⁶²

Um auch die intra-individuelle Reliabilität bzw. Variabilität darzustellen, wäre ein ähnlicher Versuchsaufbau mit wiederholter Messung derselben Proband/-Innen mit konstanter Stimulationsart sinnvoll.⁵⁹

In Zusammenschau der genannten Limitationen ist davon auszugehen, dass die Stimulationseffekte vom individuellen „Gehirn-Status“ abhängen, sodass die gewonnenen Ergebnisse nicht direkt auf Patient/-Innen bzw. auf andere stimulierte kortikale Regionen übertragen werden können.

8 **Zusammenfassung und Ausblick**

Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob die Sensitivität für eine sham-Stimulation Aufschluss über die Effekte der transkraniellen Stimulation mit Wechselstrom und Random Noise geben kann. Sie könnte somit als weiterer Faktor der interindividuellen Variabilität in Stimulationsstudien betrachtet werden. 30 junge Erwachsene (18-30 Jahre; Rechtshänder) erhielten in vier verschiedenen Sitzungen die transkranielle Stimulation über M1 mit tRNS, 20 Hz, 140 Hz tACS und Sham (je 10 min, 1 mA). Dabei wurden in Natriumchlorid getränkte Schwamm-Elektroden (5x7 cm²) verwendet. Mit durch TMS erzeugten MEPs wurde die kortikospinale Exzitabilität ermittelt. Für die weitere Analyse wurden anhand der Reaktion auf sham drei Subgruppen gebildet („no change“, „increase“ und „decrease“). Dabei wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für abhängige Stichproben verwendet. Hierfür wurde die mittlere MEP-Amplitude der drei Messzeitpunkte nach der Stimulation mit der mittleren MEP-Amplitude vor der Stimulation verglichen. Die Ergebnisse der ANOVA zeigten, dass die Änderungen in der kortikospinalen Erregbarkeit, induziert durch tRNS und tACS, deutlich mit der Sensitivität für sham variieren. In den Subgruppen induzierten die Stimulationsarten unterschiedliche Effekte. Während tRNS und 140 Hz in der „no change“-Gruppe exzitatorisch wirkten, zeigen sich weder in der „increase“- noch in der „decrease“-Gruppe signifikante Summeneffekte. Nach der Stimulation mit 20 Hz ergaben sich lediglich in der „decrease“-Gruppe kurzfristige inhibitorische Veränderungen. Die Ergebnisse lassen sich einerseits mit der physiologische Reaktionsbereitschaft des Gehirns erklären, welche eine sogenannte Statusabhängigkeit der Stimulationseffekte initiiert. Andererseits gehen sie mit der BCM-Theorie der homöostatischen Metaplastizität konform. Diese erklärt einen direkten Zusammenhang zwischen Stimulationseffekten und der vorausgehenden Aktivität des stimulierten postsynaptischen Neurons. Die Erkenntnisse dieser Studie könnten als Referenz für künftige transkranielle Stimulationsstudien dienen. Die diskutierten Einschränkungen machen den weiteren Forschungsbedarf im Hinblick auf intra- und interindividuelle Variabilität deutlich. Letztendlich besteht durch neue Erkenntnisse in diesem Bereich die Option moderner patientenbezogener Therapieansätze im neurologischen bzw. psychiatrischen Bereich.

9 **Summary and prospective**

This study has the focus on the question if sensitivity to sham indicates effects of tACS and tRNS. It is possible that this is another determining factor of inter-individual variability in stimulation studies. The study was executed with 30 participants (18 and 30 years, right-handed¹¹⁰). The stimulations were done in four sessions and in randomized order with tRNS, tACS (140 Hz and 20 Hz) and sham, each 10 minutes with 1 mA over M1. There were applied through a pair of saline-soaked surface sponge electrodes (5×7 cm²). To examine changes in corticospinal excitability, motor evoked potentials (MEPs) of the right first dorsal interosseous muscle (FDI1) were recorded following stimulation of its motor-cortical representation field by single-pulse TMS. For further analysis three subgroups were divided according to "no change", "increase" or "decrease" after sham-stimulation (Wilcoxon signed-rank test for dependent sampling). For this, we compared the MEP-amplitude in mean of the three time points after stimulation with the MEP-amplitude in mean before. The results of ANOVA showed that changes of the corticospinal excitability induced by tACS and tRNS are varying with sensitivity to sham. The stimulations induced different effects in each subgroup. While tRNS and 140 Hz were excitatory in the "no-change"-group, these stimulations had all in all neither in "increase"- nor in "decrease"-group any effects. The stimulation with 20 Hz resulted only in the "decrease"-group in short-lasting inhibitory changes. These results are conform to the concept of physiological brain state that influences the stimulation effects depending on factors like age, gender and genetic factors. Following the BCM-theory, there is a correlation between the pre-activation of the stimulated neuron and the stimulation-effects. Both explanations are quite possible. From these results it could be expected, that the used Stimulations tRNS and tACS are only effective for those subjects who showed no effect of sham. This subject-group could be seen as the usual "standard". Both other subject-groups were sensitive to sham and showed no or other effects of tACS/ tRNS. In the author's view the reaction to sham can be indicative of the subjects' baseline activity which seems to be intra- and inter-individual and to affect the stimulation-effects. These findings could serve as reference in future transcranial stimulation studies at healthy participants or neurological respectively psychiatric diseases. The discussed imitations of this present study point out further need for research on intra- and inter-individual variability. Ultimately, odds are that new patient-relevant therapeutic approaches are coming up.

10 Literaturverzeichnis

1. Paulus, W. Transcranial electrical stimulation (tES–tDCS; tRNS, tACS) methods. *Neuropsychol. Rehabil.* **21**, 602–617 (2011).
2. Kuo, M.-F., Paulus, W. & Nitsche, M. A. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage* **85**, 948–960 (2014).
3. Horvath, J. C., Vogrin, S. J., Carter, O., Cook, M. J. & Forte, J. D. Effects of a common transcranial direct current stimulation (tDCS) protocol on motor evoked potentials found to be highly variable within individuals over 9 testing sessions. *Exp. Brain Res.* 1–14 (2016).
4. Leyton, A. S. F. & Sherrington, C. S. OBSERVATIONS ON THE EXCITABLE CORTEX OF THE CHIMPANZEE, ORANG-UTAN, AND GORILLA. *Exp. Physiol.* **11**, 135–222 (1917).
5. Penfield, W. & Rasmussen, T. (1950): The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function. Macmillan. Oxford, England
6. Penfield, W. & Boldrey, E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* **60**, 389–443 (1937).
7. Rossini, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* **126**, 1071–1107 (2015).
8. Fertonani, A., Ferrari, C. & Miniussi, C. What do you feel if I apply transcranial electric stimulation? Safety, sensations and secondary induced effects. *Clin. Neurophysiol.* **126**, 2181–2188 (2015).
9. Krishnan, C., Santos, L., Peterson, M. D. & Ehinger, M. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation* **8**, 76–87 (2015).
10. Paulus, W., Nitsche, M. A. & Antal, A. Application of Transcranial Electric Stimulation (tDCS, tACS, tRNS). *Eur. Psychol.* (2016).
11. Antal, A. & Herrmann, C. S. Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plast.* **2016**, 3616807 (2016).
12. Fregni, F. *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp. Brain Res.* **166**, 23–30 (2005).

13. Santiesteban, I., Banissy, M. J., Catmur, C. & Bird, G. Enhancing social ability by stimulating right temporoparietal junction. *Curr. Biol.* **22**, 2274–2277 (2012).
14. Schaal, N. K., Williamson, V. J. & Banissy, M. J. Anodal transcranial direct current stimulation over the supramarginal gyrus facilitates pitch memory. *Eur. J. Neurosci.* **38**, 3513–3518 (2013).
15. Snowball, A. *et al.* Long-term enhancement of brain function and cognition using cognitive training and brain stimulation. *Curr. Biol.* **23**, 987–992 (2013).
16. Boggio, P. S. *et al.* Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients. *Restor. Neurol. Neurosci.* **25**, 123–129 (2007).
17. Boggio, P. S. *et al.* A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **11**, 249–254 (2008).
18. Boggio, P. S. *et al.* Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: a double-blind, sham-controlled study. *Drug Alcohol Depend.* **92**, 55–60 (2008).
19. Rigonatti, S. P. *et al.* Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression. *Eur. Psychiatry* **23**, 74–76 (2008).
20. Nitsche, M. A., Boggio, P. S., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review. *Exp. Neurol.* **219**, 14–19 (2009).
21. Terhune, D. B. & Kadosh, R. C. Modulating cognitive control in major depression with transcranial electrical stimulation. *Biol. Psychiatry* **73**, 595–596 (2013).
22. Muszkat, D., Polanczyk, G. V., Dias, T. G. C. & Brunoni, A. R. Transcranial direct current stimulation in child and adolescent psychiatry. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **26**, 590–597 (2016).
23. Saiote, C., Turi, Z., Paulus, W. & Antal, A. Combining functional magnetic resonance imaging with transcranial electrical stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* **7**, 435 (2013).
24. Redfearn, J. W. T., Lippold, O. C. J. & Costain, R. Preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *Br. J. Psychiatry* **110**, 773–785 (1964).
25. Lippold, O. C. J. & Redfearn, J. W. T. Mental changes resulting from the passage of small direct currents through the human brain. *Br. J. Psychiatry* **110**, 768–772 (1964).
26. Dayan, E., Censor, N., Buch, E. R., Sandrini, M. & Cohen, L. G. Noninvasive brain

- stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat. Neurosci.* **16**, 838 (2013).
27. Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K. & Kerkhoff, G. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—a review of current data and future implications. *Neuropsychologia* **48**, 2789–2810 (2010).
 28. Nitsche, M. A. & Paulus, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* **527 Pt 3**, 633–639 (2000).
 29. Nitsche, M. A. *et al.* Chapter 27 Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation – technical, safety and functional aspects. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* **56**, 255–276 (2003).
 30. Nitsche, M. A. & Paulus, W. Transcranial direct current stimulation--update 2011. *Restor Neurol Neurosci* **29**, 463–492 (2011).
 31. Gandiga, P. C., Hummel, F. C. & Cohen, L. G. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* **117**, 845–850 (2006).
 32. Nitsche, M. A. *et al.* Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* **1**, 206–223 (2008).
 33. Herrmann, C. S., Rach, S., Neuling, T. & Struber, D. Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci* **7**, 279 (2013).
 34. Henrich-Noack, P., Sergeeva, E. G. & Sabel, B. A. Non-invasive electrical brain stimulation: from acute to late-stage treatment of central nervous system damage. *Neural Regen. Res.* **12**, 1590–1594 (2017).
 35. Zaehle, T., Rach, S. & Herrmann, C. S. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One* **5**, e13766 (2010).
 36. Reato, D., Rahman, A., Bikson, M. & Parra, L. C. Effects of weak transcranial alternating current stimulation on brain activity—a review of known mechanisms from animal studies. *Front. Hum. Neurosci.* **7**, 687 (2013).
 37. Hanggi, P. Stochastic resonance in biology. How noise can enhance detection of weak signals and help improve biological information processing. *Chemphyschem* **3**, 285–290 (2002).
 38. Wach, C. (2013). Modulierung zentraler Netzwerke der Bewegungssteuerung mithilfe der transkraniellen Wechselstromstimulation (tACS). Med. Diss., Düsseldorf.

39. Antal, A. & Paulus, W. Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci* **7**, 317 (2013).
40. Moliadze, V., Antal, A. & Paulus, W. Boosting brain excitability by transcranial high frequency stimulation in the ripple range. *J. Physiol.* **588**, 4891–4904 (2010).
41. Wach, C. *et al.* Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) on motor functions and motor cortical excitability. *Behav Brain Res* **241**, 1–6 (2013).
42. Cappon, D., D'Ostilio, K., Garraux, G., Rothwell, J. & Bisiacchi, P. Effects of 10 Hz and 20 Hz transcranial alternating current stimulation on automatic motor control. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation* **9**, 518–524 (2016).
43. Feurra, M. *et al.* Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials. *J. Neurosci.* **31**, 12165–12170 (2011).
44. Rjosk, V. *et al.* Transcranial alternating current stimulation at beta frequency: lack of immediate effects on excitation and interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *Front. Hum. Neurosci.* **10**, 560 (2016).
45. Turi, Z. *et al.* Both the cutaneous sensation and phosphene perception are modulated in a frequency-specific manner during transcranial alternating current stimulation. *Restor. Neurol. Neurosci.* **31**, 275–285 (2013).
46. Antal A *et al.* Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimul.* **1**, 97–105 (2008).
47. Moss, F., Ward, L. M. & Sannita, W. G. Stochastic resonance and sensory information processing: a tutorial and review of application. *Clin. Neurophysiol.* **115**, 267–281 (2004).
48. Terney, D., Chaieb, L., Moliadze, V., Antal, A. & Paulus, W. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci* **28**, 14147–14155 (2008).
49. Bromm, B. [Sodium rectification in the subthreshold excitation as computed from the voltage clamp analysis]. *Pflugers Arch.* **302**, 233–244 (1968).
50. Schoen, I. & Fromherz, P. Extracellular stimulation of mammalian neurons through repetitive activation of Na⁺ channels by weak capacitive currents on a silicon chip. *J. Neurophysiol.* **100**, 346–357 (2008).
51. Fertonani, A., Pirulli, C. & Miniussi, C. Random noise stimulation improves neuroplasticity in perceptual learning. *J. Neurosci.* **31**, 15416–15423 (2011).
52. Chaieb, L., Paulus, W. & Antal, A. Evaluating aftereffects of short-duration

- transcranial random noise stimulation on cortical excitability. *Neural Plast* **2011**, 105927 (2011).
53. Moliadze, V., Fritzsche, G. & Antal, A. Comparing the efficacy of excitatory transcranial stimulation methods measuring motor evoked potentials. *Neural Plast* **2014**, 837141 (2014).
 54. Moliadze, V., Atalay, D., Antal, A. & Paulus, W. Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimul.* **5**, 505–511 (2012).
 55. Horvath, J. C., Carter, O. & Forte, J. D. Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). *Front. Syst. Neurosci.* **8**, 2 (2014).
 56. Horvath, J. C., Forte, J. D. & Carter, O. Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: a systematic review. *Neuropsychologia* **66**, 213–236 (2015).
 57. Li, L. M., Uehara, K. & Hanakawa, T. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. *Front. Cell. Neurosci.* **9**, (2015).
 58. Ammann, C., Lindquist, M. A. & Celnik, P. A. Response variability of different anodal transcranial direct current stimulation intensities across multiple sessions. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation* **10**, 757–763 (2017).
 59. Chew, T. A., Ho, K.-A. & Loo, C. Inter-and intra-individual variability in response to anodal tDCS at varying current densities. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation* **8**, 374 (2015).
 60. Dyke, K., Kim, S., Jackson, G. M. & Jackson, S. R. Intra-subject consistency and reliability of response following 2 mA transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation* **9**, 819–825 (2016).
 61. Wiethoff, S., Hamada, M. & Rothwell, J. C. Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *BRAIN Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation* **7**, 468–475 (2014).
 62. Hordacre, B. *et al.* Resting state functional connectivity measures correlate with the response to anodal transcranial direct current stimulation. *Eur. J. Neurosci.* **45**, 837–845 (2017).
 63. Hsu, T.-Y., Juan, C.-H. & Tseng, P. Individual Differences and State-Dependent

- Responses in Transcranial Direct Current Stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* **10**, 643 (2016).
64. Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M. & Nitsche, M. A. Partially non- linear stimulation intensity- dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J. Physiol.* **591**, 1987–2000 (2013).
 65. Teo, J. T., Swayne, O. B., Cheeran, B., Greenwood, R. J. & Rothwell, J. C. Human theta burst stimulation enhances subsequent motor learning and increases performance variability. *Cereb Cortex* **21**, 1627–1638 (2011).
 66. Mehta, A. R., Pogosyan, A., Brown, P. & Brittain, J.-S. Montage matters: the influence of transcranial alternating current stimulation on human physiological tremor. *Brain Stimul.* **8**, 260–268 (2015).
 67. Scheldrup, M. *et al.* Transcranial direct current stimulation facilitates cognitive multi-task performance differentially depending on anode location and subtask. *Front. Hum. Neurosci.* **8**, 665 (2014).
 68. Sehm, B., Kipping, J. A., Schäfer, A., Villringer, A. & Ragert, P. A comparison between uni-and bilateral tDCS effects on functional connectivity of the human motor cortex. *Front. Hum. Neurosci.* **7**, 183 (2013).
 69. Ho, K. A. *et al.* The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Electrode Size and Current Intensity on Motor Cortical Excitability: Evidence From Single and Repeated Sessions. *Brain Stimul* **9**, 1–7 (2016).
 70. Bastani, A. & Jaberzadeh, S. a-tDCS differential modulation of corticospinal excitability: the effects of electrode size. *Brain Stimul.* **6**, 932–937 (2013).
 71. Stagg, C. J. *et al.* Polarity and timing-dependent effects of transcranial direct current stimulation in explicit motor learning. *Neuropsychologia* **49**, 800–804 (2011).
 72. Brignani, D., Ruzzoli, M., Mauri, P. & Miniussi, C. Is transcranial alternating current stimulation effective in modulating brain oscillations? *PLoS One* **8**, e56589 (2013).
 73. Cabral- Calderin, Y. *et al.* Transcranial alternating current stimulation affects the BOLD signal in a frequency and task- dependent manner. *Hum. Brain Mapp.* **37**, 94–121 (2016).
 74. Kanai, R., Paulus, W. & Walsh, V. Transcranial alternating current stimulation (tACS) modulates cortical excitability as assessed by TMS-induced phosphene thresholds. *Clin Neurophysiol* **121**, 1551–1554 (2010).
 75. Labruna, L. *et al.* Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation is related to sensitivity to transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul.* **9**, 8–15 (2016).

76. Müller-Dahlhaus, J. F. M., Orekhov, Y., Liu, Y. & Ziemann, U. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp. Brain Res.* **187**, 467–475 (2008).
77. Tecchio, F. *et al.* Age dependence of primary motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation. *Clin. Neurophysiol.* **119**, 675–682 (2008).
78. Bashir, S. *et al.* Differential effects of motor cortical excitability and plasticity in young and old individuals: a Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) study. *Front. Aging Neurosci.* **6**, 111 (2014).
79. Rogers, L. M. & Dhaher, Y. Y. Female sex hormones modulate the response to low-frequency rTMS in the human motor cortex. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation* **10**, 850–852 (2017).
80. Cirillo, J., Rogasch, N. C. & Semmler, J. G. Hemispheric differences in use-dependent corticomotor plasticity in young and old adults. *Exp Brain Res* **205**, 57–68 (2010).
81. Krause, B. & Cohen Kadosh, R. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. *Front. Syst. Neurosci.* **8**, 25 (2014).
82. Moliadze, V., Antal, A. & Paulus, W. Electrode-distance dependent after-effects of transcranial direct and random noise stimulation with extracephalic reference electrodes. *Clin Neurophysiol* **121**, 2165–2171 (2010).
83. Ridding, M. C. & Ziemann, U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J. Physiol.* **588**, 2291–2304 (2010).
84. Learmonth, G., Thut, G., Benwell, C. S. Y. & Harvey, M. The implications of state-dependent tDCS effects in aging: behavioural response is determined by baseline performance. *Neuropsychologia* **74**, 108–119 (2015).
85. Silvanto, J., Muggleton, N. G., Cowey, A. & Walsh, V. Neural adaptation reveals state-dependent effects of transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* **25**, 1874–1881 (2007).
86. Silvanto, J., Muggleton, N. & Walsh, V. State-dependency in brain stimulation studies of perception and cognition. *Trends Cogn Sci* **12**, 447–454 (2008).
87. Silvanto, J. & Pascual-Leone, A. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography* **21**, 1–10 (2008).
88. Hsu, T.-Y., Juan, C.-H. & Tseng, P. Individual Differences and State-Dependent Responses in Transcranial Direct Current Stimulation. *Front. Hum. Neurosci.* **10**, 643 (2016).

89. Silvanto, J., Muggleton, N. G., Cowey, A. & Walsh, V. Neural adaptation reveals state-dependent effects of transcranial magnetic stimulation. *Eur. J. Neurosci.* **25**, 1874–1881 (2007).
90. Feldman, D. E. Synaptic mechanisms for plasticity in neocortex. *Annu. Rev. Neurosci.* **32**, 33–55 (2009).
91. Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B. & Taub, E. Increased Cortical Representation of the Fingers of the Left Hand in String Players though not as active as. *Science* (80-.). **270**, 305–307 (1995).
92. Kronberg, G., Bridi, M., Abel, T., Bikson, M. & Parra, L. C. Direct current stimulation modulates LTP and LTD: activity dependence and dendritic effects. *Brain Stimul.* **10**, 51–58 (2017).
93. Karabanov, A. *et al.* Consensus paper: probing homeostatic plasticity of human cortex with non-invasive transcranial brain stimulation. *Brain Stimul. Basic, Transl. Clin. Res. Neuromodulation* **8**, 993–1006 (2015).
94. Rossini, P. M. & Pauri, F. Neuromagnetic integrated methods tracking human brain mechanisms of sensorimotor areas ‘plastic’ reorganisation. *Brain Res. Rev.* **33**, 131–154 (2000).
95. Yuste, R. & Bonhoeffer, T. MORPHOLOGICAL CHANGES IN DENDRITIC SPINES ASSOCIATED WITH LONG-TERM SYNAPTIC PLASTICITY. *Annu. Rev. Neurosci.* **24**, 1071–1089 (2001).
96. Sjostrom, P. J., Rancz, E. A., Roth, A. & Hausser, M. Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol. Rev.* **88**, 769–840 (2008).
97. Foeller, E. & Feldman, D. E. Synaptic basis for developmental plasticity in somatosensory cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* **14**, 89–95 (2004).
98. Hensch, T. K. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat. Rev. Neurosci.* **6**, 877 (2005).
99. Abraham, W. C. & Bear, M. F. Metaplasticity: the plasticity of synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* **19**, 126–130 (1996).
100. Ziemann, U. & Siebner, H. R. Metaplastizität. in *Das TMS-Buch* 543–551 (Springer, 2007).
101. Karabanov, A., Ziemann, U., Classen, J. & Siebner, H. R. Understanding homeostatic metaplasticity. in *Transcranial brain stimulation* (CRC Press, 2012).
102. Siebner, H. R. *et al.* Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic

- plasticity in the human motor cortex. *J. Neurosci.* **24**, 3379–3385 (2004).
103. Müller-Dahlhaus, F. & Ziemann, U. Metaplasticity in human cortex. *Neurosci.* **21**, 185–202 (2015).
 104. Liepert, J., Uhde, I., Gräf, S., Leidner, O. & Weiller, C. Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study. *J. Neurol.* **248**, 315–321 (2001).
 105. Bocci, T. *et al.* Evidence for metaplasticity in the human visual cortex. *J. Neural Transm.* **121**, 221–231 (2014).
 106. Lang, N., Nitsche, M. A., Paulus, W., Rothwell, J. C. & Lemon, R. N. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res* **156**, 439–443 (2004).
 107. López-Alonso, V., Cheeran, B., Río-Rodríguez, D. & Fernández-del-Olmo, M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul.* **7**, 372–380 (2014).
 108. Hufnagel, A., Elger, C. E., Durwen, H. F., Boker, D. K. & Entzian, W. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Ann Neurol* **27**, 49–60 (1990).
 109. Pavlicek, W. *et al.* The effects of nuclear magnetic resonance on patients with cardiac pacemakers. *Radiology* **147**, 149–153 (1983).
 110. Oldfield, R. C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* **9**, 97–113 (1971).
 111. Schade, S., Moliadze, V., Paulus, W. & Antal, A. Modulating neuronal excitability in the motor cortex with tDCS shows moderate hemispheric asymmetry due to subjects' handedness: a pilot study. *Restor. Neurol. Neurosci.* **30**, 191–198 (2012).
 112. Schade, S. (2014). Vergleichende Untersuchung der Effekte schwacher transkranieller Gleichstromstimulation in Abhängigkeit von der Händigkeit der Probanden. Med. Diss., Göttingen
 113. Rossini, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **91**, 79–92 (1994).
 114. Pascual-Leone, A. *et al.* Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J. Clin. Neurophysiol.* **15**, 333–343 (1998).
 115. Poreisz, C., Boros, K., Antal, A. & Paulus, W. Safety aspects of transcranial direct

- current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Res. Bull.* **72**, 208–214 (2007).
116. Stefan, K., Kunesch, E., Benecke, R., Cohen, L. G. & Classen, J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J. Physiol.* **543**, 699–708 (2002).
 117. Kuo, M.-F., Grosch, J., Fregni, F., Paulus, W. & Nitsche, M. A. Focusing Effect of Acetylcholine on Neuroplasticity in the Human Motor Cortex. *J. Neurosci.* **27**, 14442 LP-14447 (2007).
 118. Kuo, M.-F. *et al.* Limited impact of homeostatic plasticity on motor learning in humans. *Neuropsychologia* **46**, 2122–2128 (2008).
 119. Nissen, M. J. & Bullemer, P. Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cogn. Psychol.* **19**, 1–32 (1987).
 120. Pogosyan, A., Gaynor, L. D., Eusebio, A. & Brown, P. Boosting cortical activity at beta-band frequencies slows movement in humans. *Curr. Biol.* **19**, 1637–1641 (2009).
 121. Kadosh, R. C., Muggleton, N., Silvanto, J. & Walsh, V. Double dissociation of format-dependent and number-specific neurons in human parietal cortex. *Cereb. Cortex* **20**, 2166–2171 (2010).
 122. Antal, A., Terney, D., Poreisz, C. & Paulus, W. Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* **26**, 2687–2691 (2007).
 123. Stefan, K., Wycislo, M. & Classen, J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J. Neurophysiol.* **92**, 66–72 (2004).
 124. Boly, M. *et al.* Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **104**, 12187–12192 (2007).
 125. Málly, J., Stone, T. W., Sinkó, G., Geisz, N. & Dinya, E. Long Term Follow-Up Study of non-invasive brain stimulation (NBS)(rTMS and tDCS) in Parkinson's disease (PD). Strong Age-Dependency in the Effect of NBS. *Brain Res. Bull.* (2018).
 126. Alonzo, A., Brassil, J., Taylor, J. L., Martin, D. & Loo, C. K. Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul.* **5**, 208–213 (2012).
 127. Smith, M. J., Adams, L. F., Schmidt, P. J., Rubinow, D. R. & Wassermann, E. M. Effects of ovarian hormones on human cortical excitability. *Ann. Neurol.* **51**, 599–603 (2002).
 128. Cheeran, B. *et al.* A common polymorphism in the brain- derived neurotrophic factor

- gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J. Physiol.* **586**, 5717–5725 (2008).
129. Antal, A. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. *Brain Stimul.* **3**, 230–7 (2010).
 130. Ambrus, G. G., Paulus, W. & Antal, A. Cutaneous perception thresholds of electrical stimulation methods: comparison of tDCS and tRNS. *Clin. Neurophysiol.* **121**, 1908–1914 (2010).
 131. Guerra, A., López-Alonso, V., Cheeran, B. & Suppa, A. Variability in non-invasive brain stimulation studies: reasons and results. *Neurosci. Lett.* (2017).
 132. Turrigiano, G. G. Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci.* **22**, 221–227 (1999).
 133. Abbott, L. F. & Nelson, S. B. Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat. Neurosci.* **3**, 1178 (2000).
 134. Turrigiano, G. G. & Nelson, S. B. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**, 97 (2004).
 135. Fischer, S. E. (2016). Induktion homöostatischer Plastizität im menschlichen Motorkortex durch konvergierende kortikokortikale Eingänge. Med. Diss., Kiel
 136. Bienenstock, E. L., Cooper, L. N. & Munro, P. W. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J. Neurosci.* **2**, 32–48 (1982).
 137. Bear, M. F. Mechanism for a sliding synaptic modification threshold. *Neuron* **15**, 1–4 (1995).
 138. Bear, M. F. A synaptic basis for memory storage in the cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **93**, 13453–13459 (1996).
 139. Cooper, L. N. & Bear, M. F. The BCM theory of synapse modification at 30: interaction of theory with experiment. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 798 (2012).
 140. Ziemann, U. & Siebner, H. R. Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimul.* **1**, 60–66 (2008).
 141. Turrigiano, G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* a005736 (2011).
 142. Artola, A., Bröcher, S. & Singer, W. Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term depression and long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature* **347**, 69 (1990).
 143. Fierro, B. *et al.* Modulatory effects of low- and high- frequency repetitive transcranial

- magnetic stimulation on visual cortex of healthy subjects undergoing light deprivation. *J. Physiol.* **565**, 659–665 (2005).
144. Hess, G., Aizenman, C. D. & Donoghue, J. P. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J. Neurophysiol.* **75**, 1765–1778 (1996).
 145. Van Doren, J., Langguth, B. & Schecklmann, M. Electroencephalographic effects of transcranial random noise stimulation in the auditory cortex. *Brain Stimul* **7**, 807–812 (2014).
 146. Ambrus, G. G. *et al.* Bi-frontal transcranial alternating current stimulation in the ripple range reduced overnight forgetting. *Front. Cell. Neurosci.* **9**, (2015).
 147. Zaghi, S. *et al.* Inhibition of motor cortex excitability with 15Hz transcranial alternating current stimulation (tACS). *Neurosci Lett* **479**, 211–214 (2010).
 148. Strüber, D., Rach, S., Neuling, T. & Herrmann, C. S. On the possible role of stimulation duration for after-effects of transcranial alternating current stimulation. *Front. Cell. Neurosci.* **9**, (2015).
 149. Kamen, G. Reliability of motor-evoked potentials during resting and active contraction conditions. *Med. Sci. Sports Exerc.* **36**, 1574–1579 (2004).
 150. Kiers, L., Cros, D., Chiappa, K. H. & Fang, J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Potentials Sect.* **89**, 415–423 (1993).
 151. Malcolm, M. P. *et al.* Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin. Neurophysiol.* **117**, 1037–1046 (2006).
 152. Lefaucheur, J.-P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin. Neurophysiol.* **128**, 56–92 (2017).
 153. Classen, J. Plasticity. in *Handbook of Clinical Neurology* **116**, 525–534 (Elsevier, 2013).
 154. Ziemann, U., Ilić, T. V., Pauli, C., Meintzschel, F. & Ruge, D. Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *J. Neurosci.* **24**, 1666–1672 (2004).
 155. Dedoncker, J., Brunoni, A. R., Baeken, C. & Vanderhasselt, M.-A. A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: influence of stimulation parameters. *Brain Stimul.* **9**, 501–517 (2016).
 156. Brunelin, J. *et al.* Examining transcranial direct-current stimulation (tDCS) as a

- treatment for hallucinations in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **169**, 719–724 (2012).
157. Boggio, P. S. *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* **249**, 31–38 (2006).
 158. Chang, W. H. *et al.* Optimal number of pulses as outcome measures of neuronavigated transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* **127**, 2892–2897 (2016).
 159. Soekadar, S. R., Herring, J. D. & McGonigle, D. Transcranial electric stimulation (tES) and NeuroImaging: the state-of-the-art, new insights and prospects in basic and clinical neuroscience. *Neuroimage* **140**, 1–3 (2016).
 160. Neuling, T., Wagner, S., Wolters, C. H., Zaehle, T. & Herrmann, C. S. Finite-element model predicts current density distribution for clinical applications of tDCS and tACS. *Front. psychiatry* **3**, (2012).
 161. Kim, J.-H. *et al.* Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: electric field simulation using individual MRI data. *Neurosci. Lett.* **564**, 6–10 (2014).
 162. Antal, A. *et al.* BDNF gene polymorphisms and motor cortical plasticity in healthy humans: when should we consider it. *Journal of Neuroscience and Rehabilitation* 1(2): SS0004 (2014).
 163. Kortüm, V., Brede, M., Parkosadze, K., Siniatchkin, M. & Moliadze, V. EP 134. Effect of transcranial random noise stimulation depends on sensitivity to sham stimulation. *Clin. Neurophysiol.* **127**, e297 (2016).

11 **Abkürzungsverzeichnis**

AMT:	active motor threshold
a-tDCS:	anodal-transcranial direct current stimulation
BDNF:	brain derived neurotrophic factor
c-tDCS:	cathodal-transcranial direct current stimulation
DBS:	deep brain stimulation
EEG:	Elektroenzephalogramm
EMG:	Elektroenzephalografie
FDI:	first dorsal interosseus
LTD:	long term depression
LTP:	long term potentiation
MEP:	motorisch evoziertes Potential
MRT:	Magnetresonanztomographie
NIBS:	noninvasive brain stimulation
RMT:	resting motor threshold
rTMS:	repetitive transcranial magnetic stimulation
PAS:	paired associative stimulation
SD:	standard deviation (Standardabweichung)
tACS:	transcranial alternating current stimulation
tDCS:	transcranial direct current stimulation
tES:	transcranial electric stimulation
TMS:	transcranial magnetic stimulation
tRNS:	transcranial random noise stimulation

12 **Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass meine Dissertation, abgesehen von Ratschlägen meines Doktorvaters und meiner sonstigen akademischen Lehrer, nach Form und Inhalt meine eigene Arbeit ist, das sich außer den in der Arbeit aufgeführten keine weiteren Hilfsmittel benutzt habe, und dass meine Arbeit bisher, weder ganz noch in Teilen, keiner anderen akademischen Stelle als Dissertation vorgelegen hat. Es sind Veröffentlichungen nach den Richtlinien über Benotung von Dissertationen in folgender Form erfolgt: Abstract, Poster-Präsentation. Die zuständigen Behörden (Ethikkommission) haben zugestimmt, dass Forschungsvorhaben an Menschen vorgenommen wurden. Ich habe bis zum heutigen Tag >2 Semester in Kiel studiert (Matrikel-Nr.: 8862). Der Leiter der Einrichtung: Prof. Dr. med. Siniatchkin zeigte sich einverstanden, dass die Dissertation an seiner Einrichtung geschrieben wurde. Für die Nutzung von Arbeitsmöglichkeiten der wissenschaftlichen oder klinischen Einrichtung der Fakultät durch mich zeigte sich das Institut einverstanden. Ich habe insgesamt 4 Semester ohne Besuch von Lehrveranstaltungen nur für die Dissertation aufgewendet, davon 2 nach der Ärztlichen Prüfung.

Nürnberg, den 04.12.2018

Unterschrift

13 **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben. Insbesondere gilt mein Dank den folgenden Personen, ohne deren Hilfe diese Doktorarbeit niemals zustande gekommen wäre:

Zunächst danke ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Siniatchkin, für die Betreuung dieser Arbeit, seine Hilfe und Unterstützung. Auch dem Zweitkorrektor danke ich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens. Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Vera Moliadze für die wissenschaftliche Zusammenarbeit. Insbesondere der konstruktive Austausch und die regelmäßigen Gespräche auf fachlicher und persönlicher Ebene waren stets eine große Hilfe für mich, hat mich in vielerlei Hinsicht positiv beeinflusst und mich immer wieder ermutigt. Darüber hinaus gilt mein Dank meiner Familie, meinen Freunden und Kommilitonen, die mich auch in schwierigen Zeiten während des Schreibens dieser Arbeit und im gesamten Studium unterstützt und immer wieder motiviert haben. Meinem Partner danke ich von ganzem Herzen für seine Geduld, die uneingeschränkte Unterstützung sowie seine liebevollen und aufbauenden Worte.

14 **Lebenslauf**

Persönliche Daten

Name: Viktoria Kortüm

geboren am 10.08.1991 in Schwalmstadt- Ziegenhain

aktueller Wohnsitz: Nibelungenstraße 4, 90461 Nürnberg

Familienstand: ledig

Schul Ausbildung

1997-2001: Grundschule Georg- August- Zinn in Röllshausen

2001-2010: Schwalmgymnasium in Treysa

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulausbildung

WS 10/11 bis WS 17/18: Medizinstudium an der Christian- Albrechts Universität, Kiel

SS 12: 1.Staatsexamen/ Physikum

WS 16/17: 2.Staatsexamen, schriftlich

WS 17- WS 18: Praktisches Jahr:

1.Tertial: Helios-Klinik Schleswig, Chirurgie

2.Tertial: imland-Klinik Rendsburg, Innere Medizin

3.Tertial: UKSH Kiel, Neurologie

WS 17/18: 3.Staatsexamen, mündlich und Approbation

Beruf

Seit März 2018: Assistenzärztin in der Kinder- und Jugendpsychiatrie, Klinikum Nürnberg

15 **Abstract**

Effect of transcranial random noise stimulation depends on sensitivity to sham stimulation¹⁶³

Introduction: Transcranial random noise stimulation (tRNS) induces a consistent excitability increase lasting at least 60 min after 10 min of stimulation, as demonstrated by both physiological measures and behavioral Tasks (Terney et al., 2008). The present study tests whether the tRNS-induced changes in corticospinal excitability varies as a function of individual differences in sensitivity to sham stimulation.

Methods: The study was approved by the Ethic Committee of the Faculty of Medicine Christian-Albrechts-University Kiel. 24 participants, aged between 18 and 30 years, participated in the study. All subjects were right-handed according to the Edinburgh handedness inventory¹¹⁰.

Stimulation techniques: tRNS (1mA, 10 min) was applied through a pair of saline-soaked surface sponge electrodes (5 × 7 cm). The minimum period between sessions for a single subject was 7 days, and sessions were applied in randomized order. Monitoring of motor cortical excitability: To examine changes in corticospinal excitability, motor evoked potentials (MEPs) of the right first dorsal interosseous muscle (FDI) were recording following stimulation of its motor-cortical representation field by single-pulse TMS. For further analysis we divided three subgroups according to excitatory ('Excitatory group', n = 9), inhibitory ('Inhibitory group', n = 7) or no respond ('Non responder group', n = 8) to sham- stimulation (Wilcoxon signed-rank test for dependent sampling). For this, we compared the MEP-amplitude in mean of the three time points after stimulation with the MEP-amplitude in mean before.

Results: In all subjects the tRNS was well tolerated. The general finding of present study is that sensitivity to sham stimulation has impact on effect of tRNS; namely, 'Excitatory group' resulted in inhibition of tRNS, whereas inhibitory group shows excitation of tRNS. For 'Non responder group' the 1mA tRNS resulted in a significant increase of MEP amplitudes compared to sham stimulation, which is consistent with the literature.

Conclusion: Accounting for variation in individual sensitivity to sham stimulation, stimulation may influence the utility of tRNS as a tool for understanding brain-behavior interactions and as a method for clinical interventions.

16 Anhang

16.1 Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Untersuchung

Überprüfung der Effektivität schwacher transkranieller Stimulation mit Wechselstrom und randomisiertem Strom bei gesunden altersgerecht entwickelten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen

Name des Probanden in Druckbuchstaben:.....

Mir wurde gesagt, wozu die Studie stattfindet und was in der Studie gemacht wird. Alle Dinge, die mich dabei belasten könnten oder die mir passieren könnten, wurden mir erklärt. Ich habe dazu einen Text selbst gelesen oder vorgelesen bekommen und Herr / Frau _____ hat mit mir noch einmal alles besprochen. Alle meine Fragen sind vollständig beantwortet worden. Zeit war genügend dafür da.

Datenschutz

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern im Institute Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, aufgezeichnet werden.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an dem Forschungsvorhaben beenden kann ohne dass ich eine Begründung angeben muss. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an dem Forschungsvorhaben teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch des Forschungsvorhabens mindestens 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

Eine Kopie der Probandeninformation und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten. Das Original verbleibt beim Prüfarzt.

Kiel, den _____

Datum Unterschrift der Versuchsperson

Kiel, den _____

Datum Unterschrift des aufklärenden Studienleiters

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

16.2 Information zur Studie

Überprüfung der Effektivität schwacher transkranieller Stimulation mit Wechselstrom und randomisiertem Strom bei gesunden altersgerecht entwickelten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer!

An unserem Institut für Medizinische Psychologie und Soziologie sind wir stetig bemüht unser Wissen um psychische Erkrankungen zu erweitern. Dies ist auch sehr wichtig für die Weiterentwicklung von Therapieangeboten und Diagnoseverfahren. Dafür ist es oft nötig, zuerst nicht betroffene, gesunde Probanden zu untersuchen um grundlegende Mechanismen zu erforschen. In dieser Arbeit sind wir immer auf die Hilfe von freiwilligen Teilnehmern angewiesen. Es würde uns daher sehr freuen, wenn Sie uns in dieser Arbeit durch Ihre Teilnahme an unserem Projekt über transkranieller Wechselstromstimulation unterstützen würden.

Im Folgenden möchten wir Sie über die geplante Studie informieren, damit Sie eine Entscheidung treffen können.

Ziel der Studie

Bisherige Studien haben gezeigt, dass die transkranielle Stimulation des Gehirns mit schwachem Wechselstrom (tACS) und randomisiertem Strom (tRNS) eine nicht-invasive und schmerzfreie Methoden sind, die in der Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen des Gehirns eingesetzt werden könnten, z. B. bei Erwachsenen in der Behandlung von Depressionen, chronischen Schmerzzuständen, Tinnitus, Epilepsie, M. Parkinson und im Rahmen der Neurorehabilitation nach einem Schlaganfall. Trotz diesem hohen therapeutischen Potentials wurde die transkranielle Wechselstromstimulation in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen noch nicht eingesetzt.

Das ist die erste Studie, die systematische Effekte der Wechselstromstimulation bei Kindern und Jugendlichen untersucht. Wir erwarten, dass sich die Nacheffekte bei Kindern von den Nacheffekten bei Erwachsenen unterscheiden.

Hintergrundinformationen über die eingesetzten Verfahren

Wechselstromstimulation(tACS)/ random-noise Stimulation (tRNS)

In Studien mit Erwachsenen hat sich die „Transkranielle Wechselstromstimulation“ als effektiv erwiesen, einzelne Gehirnbereiche zu erregen. Mit dieser Methode werden über zwei Elektroden, die an der Kopfhaut angebracht werden, ein schwacher Strom durch den Schädel in die darunterliegenden Gehirnbereiche übertragen. Dies ist nicht schmerzhaft und hat keine schädigende Wirkung auf das Gehirn.

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die transkranielle Magnetstimulation ist ein nicht invasives und bei Beachtung der Ausschlusskriterien risikoarmes Untersuchungsverfahren. Es wird seit über 20 Jahren routinemäßig in der Neurologie eingesetzt. Auch in der Kinderneurologie werden solche Untersuchungen schon im Kleinkindesalter durchgeführt, u. a. zur Abklärung von Entwicklungsstörungen des Bewegungssystems. Nur bei sehr langen Untersuchungsabläufen wurde bei Erwachsenen gelegentlich über eine geringe Müdigkeit und über leichte Kopfschmerzen berichtet. Deshalb ist die Zeitdauer unserer Untersuchungen bei Kindern auf ein notwendiges Mindestmaß begrenzt. Dennoch kann das Verfahren in seltenen Fällen als unangenehm empfunden werden.

Wie sieht die Studienteilnahme konkret aus?

Falls Sie sich für eine Teilnahme an der Studie entscheiden, würden wir Sie viermal (mit einer Pause von einer Woche) entweder mit einer echten transkraniellen Wechselstromstimulation oder mit einer simulierten Placebo-Stimulation (nur Anbringen der Elektroden sowie Ein- und Ausschalten des Gerätes ohne eine andauernde Stimulation) untersuchen. Um Erwartungseffekte zu vermeiden, wird die Art der Stimulation nicht mitgeteilt. Für die Wechselstromstimulation werden zwei Elektroden auf der Kopfhaut angebracht. Über diese Elektroden fließt während der Untersuchung für 10 min ein schwacher Wechselstrom. Dieser Strom ist nicht oder allenfalls sehr geringfügig wahrnehmbar (leichtes Kribbeln der Haut). Um zu überprüfen, welche Effekte diese Wechselstromstimulation kurzfristig auf die Aktivität des Gehirns hat, wird ein Magnet außen an den Kopf gehalten. Es wird die Erregbarkeit bestimmter Gebiete des Gehirns überprüft, die für die Vorbereitung und Ausführung von Bewegung von Bedeutung sind. Durch den Magnet werden Nervenzellen im

Gehirn kurzzeitig aktiviert, diese Aktivierung hat aber nur kurzzeitige und keine überdauernden nachweisbaren Effekte.

Um mögliche Nebenwirkungen und unerwünschte Ereignisse der Wechselstromstimulation dokumentieren zu können, soll mit Ihnen nach der Untersuchung ein Fragebogen zur Erfassung möglicher Nebenwirkungen ausgefüllt werden. Dieser Fragebogen wird ebenfalls nach Abschluss der Studie sowie in einem Telefongespräch mit Ihnen 6 und 12 Monate nach der letzten Stimulation ausgefüllt.

Was spricht für die Teilnahme an der Studie?

Sie selbst werden nicht unmittelbar von dieser Studie profitieren. Die Ergebnisse ermöglichen es uns jedoch, weiterführende Erkenntnisse über den Einfluss schwachen Wechselstroms bei gesunden und altersgerecht entwickelten Kindern und Jugendlichen und jungen Erwachsenen auf die Erregbarkeit des Gehirns zu gewinnen. In einem nachfolgenden Schritt wollen wir den therapeutischen Nutzen dieser Methode für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen überprüfen. Sie würden uns daher durch Ihre Teilnahme unterstützen therapeutische Maßnahmen für zukünftige Generationen von Kindern zu optimieren.

Was könnte gegen die Teilnahme an dieser Studie sprechen und was sollte beachtet werden?

Die Untersuchung in dieser Studie ist ungefährlich. Obwohl unter der Wechselstromstimulation noch nie epileptische Anfälle aufgetreten jedoch theoretisch möglich sind, sollten Sie ein geringes Risiko für Epilepsien aufweisen, d.h. 1) Sie sollten selbst an keiner Epilepsie leiden, 2) nie einen epileptischen Anfall erlitten haben, 3) und es sollen in der Familie keine epileptischen Anfälle aufgetreten sein".

Sie sollten auch keinen Herzschrittmacher oder Metallimplantate im Kopfbereich besitzen und es sollten keine schweren Kopfverletzungen oder Operationen im Kopfbereich in der Vorgeschichte bestehen. Bei Beachtung der genannten Ausschlusskriterien, sind keine nachteiligen Langzeiteffekte zu erwarten.

Die transkranielle Wechselstromstimulation hat kaum Nebenwirkungen. Als Nebenwirkungen wurden ein leichtes Kribbeln der Haut und sehr selten leichte Kopfschmerzen nach der Anwendung angegeben. Beides ist, wenn es auftreten sollte, nur vorübergehend und von kurzer Dauer.

Für die magnetische Stimulation sind ebenfalls nur wenige Nebenwirkungen beschrieben. Manche Probanden reagieren auf die magnetische Stimulation mit leichten Kopfschmerzen oder empfinden die Stimulation an der Kopfhaut als störend. Die Gesichtsmuskulatur kann durch die Reize bei manchen Probanden miterregt werden, was als unangenehm empfunden werden kann. Müdigkeit, kurzzeitiges Kribbeln im Arm, Hörveränderungen oder kurzzeitiges Schwächegefühl in der Hand können mit Nackenschmerzen in sehr seltenen Fällen auftreten. Diese Nebenwirkungen treten aber wenn überhaupt direkt nach der Untersuchung auf und dauern nicht länger als einen Tag.

Als unerwünschte Ereignisse der Wechselstromstimulation und TMS sind epileptische Anfälle theoretisch denkbar und würden zum Studienabbruch führen, sind jedoch innerhalb der beschriebenen Sicherheitskriterien nicht zu erwarten. Unsere Mitarbeiter haben bereits langjährige Erfahrungen mit dem Einsatz dieser Stimulationsmethoden. Nebenwirkungen wie epileptische Anfälle sind in unserer Arbeit bisher nie aufgetreten.

Dauer der Untersuchung

Eine Sitzung wird ungefähr 2 Stunden dauern. Für Ihre Teilnahme bzw. für die Teilnahme an dieser Studie erhalten Sie in jeder der 4 Sitzungen je einen Kinogutschein.

Versicherungsschutz

Wir weisen darauf hin, dass eine Probanden- und Wegeunfallversicherung für diese Studie abgeschlossen wird.

Datenschutz

Im Rahmen der Untersuchung werden Daten, einschließlich Daten über Geschlecht und Alter in pseudonymisierter Form (ohne Namensnennung und Geburtsdatum) aufgezeichnet und wissenschaftlich ausgewertet. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet. Die Beachtung des Datenschutzgesetzes ist im vollen Umfang sichergestellt.

Weitere wichtige Informationen

Schwangere sollten grundsätzlich nicht an Studien teilnehmen.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist. Wenn Sie diese ablehnen oder Ihre Einwilligung während der Studie zurückziehen, entstehen

Ihnen keinesfalls irgendwelche Nachteile. Sie haben jederzeit das Recht, auch ohne Angabe von Gründen von der Studie zurückzutreten.

Falls die Interesse an unserer Arbeit haben und weitere Informationen haben möchten, können Sie sich gerne jederzeit an uns wenden.

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Prof. Dr. med. Michael Siniatchkin
Leitender Oberarzt

Dr. rer. nat. Vera Moliadze
Wiss. Mitarbeiterin

16.3 Fragebogen über die transkranielle Stromstimulation

1. Geschlecht:

<input type="checkbox"/> Männlich
<input type="checkbox"/> Weiblich

2. Alter:

3. An wie vielen Untersuchungen haben Sie teilgenommen?

4. Haben Sie diese Untersuchungen als gesunde/r Proband/in ☐ oder als Patient/in ☐ mitgemacht?

5. Über welcher Region wurden Sie stimuliert?

☐ motorische Hirnrinde (eine Elektrode über dem li. Schädel und die andere über der re. Augenbraue oder umgekehrt)

☐ Sehrinde (eine Elektrode am Hinterkopf und die andere über der Mitte des Schädels)

6. Haben Sie bei Beginn der Stimulation einen Lichtblitz wahrgenommen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

7. Haben Sie bei Ende der Stimulation einen Lichtblitz wahrgenommen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

8. Haben Sie bei Beginn der Stimulation ein Gefühl, wie einen kleinen Stromschlag wahrgenommen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

9. Haben Sie bei Ende der Stimulation ein Gefühl, wie einen kleinen Stromschlag wahrgenommen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

10. Haben Sie während der Stimulation unter den Elektroden Schmerz gefühlt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -nicht aushaltbar

11. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gekribbelt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -nicht aushaltbar

12. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gejuckt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -nicht aushaltbar

13. Hat ihre Kopfhaut während der Stimulation unter den Elektroden gebrannt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -nicht aushaltbar

14. Waren Sie während der Stimulation müde?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie müde waren Sie?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

15. Waren Sie während der Stimulation nervös?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie nervös waren Sie?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

16. Haben Sie während der Stimulation Konzentrationsprobleme gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Konzentrationsprobleme haben Sie bemerkt?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

17. Haben Sie während der Stimulation Augenflimmern gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Sehprobleme haben Sie bemerkt?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

18. Haben Sie während der Stimulation Sehprobleme gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Sehprobleme haben Sie bemerkt?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

19. Haben Sie während der Stimulation Kopfschmerzen gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Kopfschmerzen haben Sie gefühlt?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

20. Haben Sie während der Stimulation noch etwas anderes gefühlt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie: Bitte hier ausfüllen

21. War die Stimulation für Sie Unangenehm?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie sehr?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

22. Haben Sie nach der Stimulation unter den Elektroden Schmerz gefühlt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -nicht aushaltbar

23. Hat ihre Kopfhaut nach der Stimulation unter den Elektroden gekribbelt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -nicht aushaltbar

24. Hat ihre Kopfhaut nach der Stimulation unter den Elektroden gejuckt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -nicht aushaltbar

25. Hat ihre Kopfhaut nach der Stimulation unter den Elektroden gebrannt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie stark?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -nicht aushaltbar

26. Waren Sie nach der Stimulation müde?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie müde waren Sie?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

27. Waren Sie nach der Stimulation nervös?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie nervös waren Sie?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

28. Haben Sie nach der Stimulation Konzentrationsprobleme gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Konzentrationsprobleme haben Sie bemerkt?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

29. Haben Sie nach der Stimulation Sehprobleme gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Sehprobleme haben Sie bemerkt?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

30. Haben Sie nach der Stimulation Kopfschmerzen gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie starke Kopfschmerzen haben Sie gefühlt?

☐ -gering ☐ -mäßig ☐ -mittelmäßig ☐ -stark ☐ -äußert

31. War Ihnen übel nach der Stimulation?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie lange war Ihnen übel (in Stunden)? Bitte hier ausfüllen

32. Haben Sie nach der Stimulation erbrochen?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie oft? Bitte hier ausfüllen

33. Haben Sie nach der Stimulation Schlafstörungen gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie viele Tage lang? Bitte hier ausfüllen

34. Haben Sie nach der Stimulation Manie-Symptom (Aufregung) bemerkt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie lange hat das gedauert (in Stunden)? Bitte hier ausfüllen

35. War Ihnen nach der Stimulation kalt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie lange hat das gedauert (in Stunden)? Bitte hier ausfüllen

36. War Ihnen nach der Stimulation warm?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, wie lange hat das gedauert (in Stunden)? Bitte hier ausfüllen

37. Haben Sie nach der Stimulation noch etwas anderes gefühlt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie: Bitte hier ausfüllen

38. Haben Sie einen Unterschied zwischen den Stimulationssorten bemerkt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Wenn ja, bitte beschreiben Sie das: Bitte hier ausfüllen

39. Haben Sie Angst vor der Stimulation gehabt?

<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-----------------------------	-------------------------------

Bitte überprüfen Sie, ob Sie alle Fragen beantwortet haben.

Vielen Dank!

16.4 Händigkeitfragebogen

Übersetzung des Fragebogens nach Oldfield¹¹⁰

Mit welcher Hand...	links	rechts
...schreiben Sie?		
...malen Sie?		
...werfen Sie?		
...schneiden Sie mit einer Schere?		
...benutzen Sie eine Zahnbürste?		
...benutzen Sie ein Messer (ohne Gabel)?		
...fassen Sie einen Löffel?		
...greifen Sie oben am Besen?		
...halten Sie ein Streichholz beim Anzünden?		
...öffnen Sie eine Schachtel (obere Lasche)?		